

INFECTOPHARM

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

TOBRAZID® 40 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Tobramycin-2.5-sulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 60,98 mg Tobramycin-2.5-sulfat, entsprechend 40 mg Tobramycin.

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 121,96 mg Tobramycin-2.5-sulfat, entsprechend 80 mg Tobramycin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung zur Injektion oder Infusion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Tobramycin-empfindliche Erreger verursacht sind (s. dazu auch Abschnitt 5.1).

Grundsätzliche Indikationen für Aminoglykoside sind Infektionen durch Erreger, die gegenüber anderen, weniger toxischen Arzneimitteln resistent sind sowie schwere Infektionen mit gramnegativen Erregern, im Krankenhaus erworbene Infektionen sowie Infektionen bei abwehrgeschwächten und neutropenischen Patienten.

Unter diesen Voraussetzungen kann TOBRAZID angewendet werden bei:

- Infektionen der Harnwege
- nosokomialen Pneumonien (da Pneumonien im ambulanten Bereich überwiegend durch Pneumokokken verursacht werden, ist Tobramycin in diesen Fällen nicht das Mittel der ersten Wahl)
- intraabdominellen Infektionen
- nosokomialer Sepsis
- Endokarditis
- Meningitis durch gramnegative Erreger
- Osteomyelitis und eitriger Arthritis
- Infektionen oder drohender Infektionsgefahr bei abwehrgeschwächten Patienten

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

Hinweis:

Im Sinne einer kalkulierten Chemotherapie ist eine Kombinationsbehandlung vorwiegend zusammen mit einem Betalaktam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum bei lebensbedrohlichen Infektionen durch einen zunächst noch unbekanntem Erreger, bei gemischten anaeroben/aeroben Infektionen, bei bakterieller Endokarditis, bei systemischen *Pseudomonas*-Infektionen sowie bei abwehrgeschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten angezeigt. Beide Antibiotika können in empfohlener Dosierung gegeben werden, je nach Schwere der Infektion und dem Zustand des Patienten. Die Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen, besonders, wenn die Antibiotika in höheren Dosen gegeben werden. Sobald

Ergebnisse der Kulturen und Resistenzprüfungen vorliegen, ist die antibiotische Behandlung entsprechend anzupassen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Applikation kann als intramuskuläre Injektion oder als intravenöse Kurzinfusion erfolgen. Als Anfangsdosis werden unabhängig von der Nierenfunktion 1,5–2,0 mg Tobramycin/kg Körpergewicht empfohlen.

Erwachsene mit normaler Nierenfunktion bekommen als Erhaltungsdosis 1–2 mg Tobramycin/kg alle 8 Stunden (Gesamtdosis 3–6 mg Tobramycin/kg), Säuglinge nach dem ersten Lebensmonat 1,5–2,5 mg Tobramycin/kg alle 8 Stunden (Gesamtdosis 4,5–7,5 mg Tobramycin/kg). Nur bei Neugeborenen sollte aufgrund der längeren Halbwertszeit das Dosisintervall bei einer Einzeldosis von 2,5 mg Tobramycin/kg auf 12 Stunden verlängert werden.

Eine Einmaldosierung ist möglich. Bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen erhalten Erwachsene mit normaler Nierenleistung 2–3 mg Tobramycin/kg KG am Tag als Einzeldosis i.m. injiziert.

Empfehlungen zur Dosierung und Therapieüberwachung von Tobramycin

Dosierung Erwachsene

Initialdosis: 120 mg Tobramycin (1,5–2 mg Tobramycin/kg)

Infusionsdauer: 30–60 min

Erhaltungsdosis: 3–6 mg Tobramycin/kg pro Tag

Dosierungsintervall: Die Dosierungsintervalle können der individuellen Halbwertszeit angepasst werden. Auf der Basis des Quotienten (e) des Dosierungsintervalls und der errechneten Halbwertszeit kann dann u.a. die Ermittlung des zugehörigen Kumulationsfaktors z.B. aus entsprechenden Tabellenwerken erfolgen. Die Berechnung der Halbwertszeit erfolgt aufgrund der gemessenen Konzentrationen (Spitzen- und Talspiegel; C_1 bzw. C_2) entweder graphisch oder rechnerisch (siehe Beispiel).

Beispiel:

Berechnung der Halbwertszeit

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2 \times (t_2 - t_1)}{\ln (C_1/C_2)} = \frac{0,693 \times 7}{\ln (7/1)} = \frac{4,85}{1,95} = 2,5 \text{ Std.}$$

Blutentnahmen: Sie erfolgen am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel) und unmittelbar nach Ende der Infusion (Spitzenpiegel). Überhöhte Talspiegel (größer als 2 mg Tobramycin/l) weisen auf eine Akkumulation hin (Nephrotoxizität!), Dosierungsintervall verlängern oder eventuell Dosis reduzieren.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Tobramycin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Demnach muss die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend angepasst werden.

Für die Dosierungsanpassung gibt es zwei Möglichkeiten: A. Verlängerung der Dosisintervalle bei gleichbleibender Dosis (Folgedosen identisch mit Initialdosis); B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen (Folgedosen kleiner als Initialdosis).

A. Verlängerung der Dosisintervalle bei gleichbleibender Dosis

Die Abschätzung der individuellen Dosisintervalle (in Stunden) kann mit Hilfe folgender Gleichungen erfolgen:

$$T_{\text{ind}} = T_N \frac{t_{1/2 \text{ ind}}}{t_{1/2 N}}$$

oder

$$T_{\text{ind}} = T_N \frac{Cl_{\text{toobra}}(N)}{Cl_{\text{toobra}}(\text{ind})}$$

Da die Tobramycin-Clearance direkt proportional der Kreatinin-Clearance ist, lässt sich auch folgende Näherungsgleichung anwenden:

$$T_{\text{ind}} = T_N \frac{Cl_{Cr}(N)}{Cl_{Cr}(\text{ind})}$$

T_{ind} = individuelles Dosierungsintervall (h); T_N = normales Dosierungsintervall (meist 8 h); $t_{1/2 N}$ = Halbwertszeit des Tobramycins beim Nierengesunden (ca. 2–3 h); $t_{1/2 \text{ ind}}$ = Halbwertszeit des Tobramycins bei eingeschränkter Nierenfunktion (Bestimmung der Halbwertszeiten siehe oben); Cl_{toobra} = Tobramycin-Clearance; Cl_{Cr} = Kreatinin-Clearance

Beispiel: Bei einer Kreatinin-Clearance von 30 ml/min wäre das Applikationsintervall bei gleichbleibender Dosis:

$$T_{\text{ind}} = 8 \times \frac{100}{30} (\text{h}) = 26 \text{ Std.}$$

bei Zugrundelegung einer $Cl_{Cr}(N)$ von 100 ml/min

B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen

Da Tobramycin fast ausschließlich renal ausgeschieden wird, können die Folgedosen bei stark eingeschränkter Nierenfunktion nach folgender Formel abgeschätzt werden:

$$D^* = \frac{Cl_{Cr^*}}{Cl_{Cr}(\text{normal})} \times D_N$$

Cl_{Cr^*} = Kreatinin-Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion; D_N = Normaldosis; D^* = Folgedosis bei eingeschränkter Nierenfunktion.

Folgende Tabelle gibt einen Anhaltspunkt zur Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen (8-stündiges Dosisintervall).

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Folgedosen (Prozent der Initialdosis)
< 1,0	> 100	100
1,1–1,3	71–100	80
1,4–1,6	56–70	65
1,7–1,9	46–55	55
2,0–2,2	41–45	50
2,3–2,5	36–40	40
2,6–3,0	31–35	35

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m ²)	Folgedosen (Prozent der Initialdosis)
3,1–3,5	26–30	30
3,6–4,0	21–25	25
4,1–5,1	16–20	20
5,2–6,6	11–15	15
6,7–8,0	< 10	10

Dabei muss beachtet werden, dass sich die Nierenfunktion im Laufe der Behandlung ändern kann.

Die Kreatinin-Clearance sollte als Parameter vor allem bei Patienten mit schwankenden Plasma-Kreatinin-Konzentrationen bevorzugt werden, wie dies bei schweren Infektionen (z. B. Sepsis) beobachtet wird. Wenn nur die Serum-Kreatinin-Werte bekannt sind, kann die Kreatinin-Clearance nach folgenden Formeln abgeschätzt werden:

Männer:

$$Cl_{Cr} =$$

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 \text{ minus Lebensjahre})}{72 \times \text{Serum-Kreatinin (mg/100 ml)}}$$

bzw. Männer:

$$Cl_{Cr} =$$

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times (140 \text{ minus Lebensjahre})}{0,814 \times \text{Serum-Kreatinin (}\mu\text{mol/l)}}$$

Frauen: 0,85 × dem obigen Wert

Wenn die Serum-Kreatinin-Werte zur Beurteilung der Nierenfunktion herangezogen werden, sollten diese Befunde mehrfach erhoben werden, da nur bei gleichbleibend eingeschränkter Nierenfunktion eine Korrelation zu den Kreatinin-Clearance-Werten besteht.

Dosierung bei Hämodialysepatienten

Bei einer Kreatinin-Clearance unter 5 ml/min ist die Hämodialyse angezeigt. Tobramycin ist dialysierbar. Bei einer 4–5-stündigen Hämodialyse muss mit 50–60 %, bei einer 8–12-stündigen Hämodialyse mit 70–80 % Konzentrationsminderung gerechnet werden. Nach jeder Dialyseperiode muss individuell nachdosiert werden, ausgehend von den aktuellen Tobramycin-Serumkonzentrationen. Normalerweise beträgt die empfohlene Dosis nach der Dialyse 1–1,7 mg/kg Körpergewicht. Da Hämodialyse-Patienten gewöhnlich unter Antikoagulanzen stehen, darf hier wegen der Gefahr der Hämatombildung nicht intramuskulär injiziert werden.

Dosierung bei übergewichtigen Patienten

Da Tobramycin nur zu einem sehr geringen Anteil ins Fettgewebe aufgenommen wird, ist bei übergewichtigen Patienten eine Dosisanpassung notwendig. Die angemessene Dosis lässt sich errechnen, indem man zum geschätzten Normalgewicht des Patienten 40 % seines Übergewichts addiert. Die Summe gilt dann als Basis für die mg/kg-Berechnung.

Art und Dauer der Anwendung

Zur intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion.

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.

Sulfit-haltige Tobramycin-Lösungen dürfen nicht als i. v. Injektion sondern nur als i. v. Kurzinfusion über eine Dauer von wenigstens 30 Minuten verabreicht werden.

Tobramycin-Lösungen können zur Infusion mit 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Bei üblichen bakteriellen Infektionserkrankungen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Verlauf der Erkrankung. Normalerweise ist eine Behandlungsdauer von 7–14 Tagen ausreichend.

Die Dauer der Therapie sollte 14 Tage möglichst nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bronchialasthmatiker mit Sulfit-Überempfindlichkeit

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz oder bei Vorschädigung im Bereich des VIII. Hirnnervs (Vestibular- und Cochlearfunktion) sollte TOBRAZID nur bei vitaler Indikation angewandt werden.

Kontrollen der Nierenfunktion vor, während und nach der Therapie.

Dosierung streng nach Kreatinin-Clearance. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis der Nierenleistung angepasst werden.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss auch die lokale Gabe (Inhalation, endotracheale Instillation) bei gleichzeitiger systemischer Anwendung in der Gesamtdosierung berücksichtigt werden.

Da Tobramycin neuromuskulär blockierende Eigenschaften hat, ist bei Patienten mit neuromuskulären Vorerkrankungen (z. B. bei Myasthenia gravis; Parkinson'scher Krankheit) besondere Aufmerksamkeit geboten. Dies gilt auch für Patienten, die gleichzeitig Muskelrelaxantien erhalten (z. B. bei der perioperativen Gabe von Tobramycin).

Therapiebegleitende Kontrollen der Tobramycin-Konzentrationen im Serum bei allen problematischen Behandlungen. Spitzenkonzentrationen von 10–12 mg/l und Tal-konzentrationen von 2 mg/l sollten nicht überschritten werden.

Bei schon bestehender Innenohrschädigung oder langer Therapiedauer ist zusätzlich eine Überwachung der Gleichgewichtsfunktion sowie des Hörvermögens erforderlich. Die Therapiedauer ist möglichst zu begrenzen auf 10–14 Tage.

Eine erneute Aminoglykosid-Therapie unmittelbar im Anschluss an eine vorangegangene Aminoglykosid-Behandlung sollte möglichst durch ein 7–14-tägiges therapiefreies Intervall vermieden werden.

Möglichst keine gleichzeitige Gabe anderer potenziell oto- und nephrotoxischer Substanzen. Lässt sich diese nicht vermeiden, ist eine besonders engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion, der Gleichgewichtsfunktion und des Hörvermögens angezeigt.

Gewährleistung einer ausreichenden Hydratation und Urinproduktion ist notwendig.

Bei schwerkranken Patienten muss mit stark und schnell schwankender Nierenfunktion gerechnet werden. Eine engmaschige Kontrolle der Tobramycin-Konzentrationen im Serum ist hier unerlässlich.

Bei febrilen Patienten kann die Serumhalbwertszeit von Tobramycin erniedrigt sein. Ein Beibehalten der gegebenen Dosierung im folgenden afebrilen Zustand kann zu toxischen Spiegeln führen.

Eine Überwachung der Serumspiegel zur Ermittlung der geeigneten Dosis wird auch bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen empfohlen, da bei diesen Patienten eine geänderte Pharmakokinetik zu niedrigeren Serumspiegeln von Aminoglykosiden führen kann.

Als Richtlinie wird vorgeschlagen, initial Serumspiegel nach 2 oder 3 Dosen zu bestimmen – sodass die Dosierung nötigenfalls angepasst werden kann – und auch jeweils alle 3–4 Tage während der Therapie. Falls sich die Nierenfunktion verändert, sollten die Serumspiegel häufiger bestimmt und die Dosishöhe und das Dosierungsintervall gemäß den in Abschnitt 4.2 angegebenen Richtlinien angepasst werden.

Zur Messung des Spitzenspiegels sollte eine Serumprobe etwa 30 Minuten nach Beendigung der i. v. Infusion oder 1 Stunde nach i. m. Injektion entnommen werden. Zur Messung der Talspiegel werden, bei einem regulären Dosierungsintervall von 8 Stunden, Serumproben 8 Stunden nach der letzten oder sonst unmittelbar vor der nächsten Gabe von TOBRAZID entnommen.

Sulfit-haltige Tobramycin-Lösungen dürfen nur als i. v. Kurzinfusion über eine Dauer von wenigstens 30 Minuten verabreicht werden.

TOBRAZID enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Tobramycin/Muskelrelaxantien (einschließlich Botulinumtoxin) und Ether/Citratblut
Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxantien oder durch größere Mengen Citratblut verstärkt. Wird TOBRAZID unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxantien vom nicht depolarisierenden Typ die neuromuskuläre Blockade vertieft und verlängert

sein. Diese Wechselwirkungen können Ursache unerwarteter Zwischenfälle sein. Wegen des erhöhten Risikos sollten solche Patienten besonders überwacht werden.

Durch Injektion von Calciumchlorid 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 potenziell nephro- oder ototoxische Arzneimittel

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potenziell 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-enthaltenden Arzneimitteln ist zu beachten, dass noch 3 bis 4 Wochen nach Gabe dieser Substanz 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. Synergistische Wirkungen mit Acylamino-Penicillinen auf *Pseudomonas aeruginosa*, mit Ampicillin auf Enterokokken und mit Cephalosporinen auf *Klebsiella pneumoniae* sind beschrieben worden.

Tobramycin/Diuretika
Intravenös gegebene Diuretika können die Toxizität der Aminoglykoside steigern, indem sie die Serum- und Gewebespiegel des Antibiotikums verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tobramycin ist plazentagängig. Im Gegensatz zu anderen Aminoglykosiden ist bisher kein Fall von Teratogenität oder pränataler Schädigung durch Tobramycin berichtet worden. Trotzdem sollte im ersten Trimenon auf eine Behandlung mit TOBRAZID verzichtet werden und eine Anwendung im weiteren Schwangerschaftsverlauf nur bei vitaler Indikation erfolgen.

Stillzeit

Die Ausscheidung in die Muttermilch ist gering. Wegen fehlender intestinaler Resorption von Tobramycin ist beim Säugling nicht mit toxischen Nebenwirkungen zu rechnen. Es sollte die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings und einer Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Sprosspilzbesiedelung beachtet werden.

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr

oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen, z. B. durch Störung des Gleichgewichtssinnes oder des Hörvermögens. Alkohol kann die Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtern!

4.8 Nebenwirkungen

Tobramycin zeigt ototoxische und/oder nephrotoxische Effekte. Nierenfunktionsstörungen, 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 Organ-systemen und Häufigkeit aufgelistet (siehe Tabelle).

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)

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-Ver-

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten:	Orale Candidiasis, Pilzinfektionen
Häufigkeit nicht bekannt:	Superinfektion mit Tobramycin-resistenten Keimen, Infektionen der Atemwege
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 (Zeichen für Neurotoxizität), 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
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen
Selten:	Durchfall, Geschmacksstörungen
Sehr selten:	Bauchschmerzen

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

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 Serum-bilirubin
Selten:	Abnahme von Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium im Serum (s. auch Abschnitt 4.4)
Sonstige Nebenwirkungen	
Aufgrund des Gehalts an Natriummetabisulfit kann es, insbesondere bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.	

- 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, Zylindurie 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.

hältnisses 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. Nierenschädigungen sind mit Talspiegeln von größer als 4 mg/l korreliert.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung
Absetzen der Medikation. Es gibt kein spezifisches Antidot. Tobramycin kann durch Hämodialyse entfernt werden.

Therapie bei neuromuskulärer Blockade
Bei neuromuskulärer Blockade (meist durch Wechselwirkungen verursacht; Details siehe Abschnitt 4.5) ist die Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls künstliche Beatmung.

Therapie bei akuten allergischen Reaktionen wie z. B. dem anaphylaktischen Schock Die Behandlung mit TOBRAZID muss sofort abgebrochen werden und die üblichen entsprechenden Notfallmaßnahmen (z. B. Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden, Sympathomimetika und ggf. Durchführung einer Beatmung) müssen eingeleitet werden.

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 Nucleotidyltransferasen verantwortlich, die zu meist 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

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

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte

Erreger	Sensibel	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
Nicht spezies-spezifische Grenzwerte ¹⁾ *	≤ 2 mg/l	> 4 mg/l

¹⁾ Grenzwerte beziehen sich auf eine intravenöse Tobramycin-Dosis von 3–4,5 mg/kg/Tag.

* Basieren hauptsächlich auf der Serumpharmakokinetik

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: Januar 2015):

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> ^o
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Serratia marcescens</i>
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>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</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>Clostridium difficile</i>
Andere Mikroorganismen
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</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 $\geq 10\%$.

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 bzw. intramuskulär.

Bei intramuskulärer Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht werden nach 30–60 Minuten mittlere maximale Tobramycin-Konzentrationen von 4–6 mg/l gemessen. Nach intravenöser Kurzinfusion über 15–30 Minuten werden nach einer Stunde vergleichbare Serumkonzentrationen gemessen wie nach intramuskulärer Gabe.

Therapeutische Serumkonzentrationen liegen im Allgemeinen zwischen 4 und 6 mg/l. Maximale Serumkonzentrationen von 10–12 mg/l sollten nicht überschritten werden. Vor erneuter Gabe sollte die Serumkonzentration auf oder unter 2 mg/l abgesunken sein.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen von Tobramycin entspricht mit 0,22 l/kg etwa dem Volumen des Extrazellulärwassers. Bei Neugeborenen liegt das Verteilungsvolumen bei bis zu 0,84 l/kg und nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab.

Die Verteilung von Tobramycin in die einzelnen Organe führt zu unterschiedlichen Gewebekonzentrationen, die höchsten Konzentrationen liegen im Nierengewebe vor. Geringere Konzentrationen finden sich in Leber und Gallenblase, Lunge und Milz.

Tobramycin ist plazentagängig, die fötalen Konzentrationen können 20 % der mütterlichen Plasmakonzentrationen betragen. Tobramycin erscheint in der Muttermilch.

Nach wiederholter Injektion von Tobramycin lassen sich in der Synovial-, Pleura- und Peritonealflüssigkeit adäquate Konzentrationen nachweisen. Konzentrationen im Bronchialsekret von Hunden nach maximalen therapeutisch verwendeten Dosen lagen bei durchschnittlich 10 % der maximalen Serumkonzentrationen. Der Übertritt von Tobramycin in den Liquor cerebrospinalis ist auch bei entzündeten Meningen gering und nicht vorhersagbar.

Plasmaeiweißbindung: kleiner als 10 %.

Elimination

Tobramycin wird im Organismus nicht metabolisiert, sondern unverändert in mikrobiologisch aktiver Form überwiegend renal durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Die dominante Eliminationshalbwertszeit liegt bei Patienten mit normaler Nierenfunktion bei etwa 2–3 Stunden. Bei Neugeborenen ist die Serumhalbwertszeit stark

vom Gestations- und Postnatalalter abhängig und kann von über 12 Stunden bei unreifen Neugeborenen (Geburtsgewicht kleiner als 1500 g) bis zu 3 Stunden bei voll ausgetragenen normalgewichtigen über 3 Wochen alten Neugeborenen reichen.

In den Tubuluszellen der Nierenrinde kommt es zu einer Anreicherung von Tobramycin. Eine terminale Halbwertszeit um 100–150 Stunden resultiert aus einer Abgabe von Tobramycin aus diesem tiefen Kompartiment.

Die Ausscheidung erfolgt dosisunabhängig. Weit über 90 % der Substanz werden über die Nieren ausgeschieden.

Die totale Clearance beträgt ca. $0,73 \text{ ml} \times \text{min}^{-1} \times \text{kg}^{-1}$.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion verlängert sich die Eliminationshalbwertszeit abhängig vom Grad der Niereninsuffizienz. Eine Beibehaltung des üblichen Dosierungsschemas führt zur Kumulation. Tobramycin ist vollständig dialysierbar.

Bei der extrakorporalen Hämodialyse werden je nach Dialysedauer 50–70 % von Tobramycin aus dem Serum entfernt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

LD₅₀ (in mg/kg KG):

Maus	<i>i. v.</i>	53–107
Maus	<i>oral</i>	8000
Maus	<i>s. c.</i>	367–484
Maus	<i>intracerebral</i>	29
Ratte	<i>i. v.</i>	133
Ratte	<i>oral</i>	7000
Ratte	<i>s. c.</i>	560–1020
Ratte	<i>intracerebral</i>	18
Meerschwein	<i>s. c.</i>	676–880
Hund	<i>s. c.</i>	> 200
Katze	<i>i. v.</i>	> 50–< 100
Katze	<i>s. c.</i>	> 200

Das Vergiftungsbild umfasste ZNS-Effekte, klonische Krämpfe, Atemnot und Ataxie.

Subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden an Ratten, Hunden, Katzen und Meerschweinchen durchgeführt. Es wurden parenterale Dosen bis zu 30 mg Tobramycin/kg beim Hund (i. m. 28 und 90 Tage, i. v. 14 Tage), 50 mg Tobramycin/kg bei der Katze (s. c. 74 Tage), 80 bzw. 120 mg Tobramycin/kg bei der Ratte (i. v. 14 Tage bzw. s. c. 30 Tage) bzw. 150 mg Tobramycin/kg KG beim Meerschweinchen verabreicht.

Bei allen Tierarten traten dosisabhängige nephrotoxische Symptome auf (Erhöhung des Blutharnstoffs, Proteinurie, kortikale Tubulusnekrosen, 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 auf. Der Effekt war dosisabhängig. Bei einem der Hunde, die täglich 15 mg Tobramycin/kg i. m. erhielten, wurde ebenfalls Hörverlust beobachtet.

Katzen zeigten nach 40 mg Tobramycin/kg Muskel- und Atemlähmungen, bei 50 mg Tobramycin/kg schwere Vestibularis-Schädigungen.

Mutagenes und tumor erzeugendes Potential

Tobramycin wurde nur unzureichend bezüglich mutagener Wirkungen geprüft. Bisherige Untersuchungen an Mikroorganismen verliefen negativ.

Es liegen keine Untersuchungen zum tumor erzeugenden Potential von Tobramycin vor.

Reproduktionstoxizität

In Teratogenitätsstudien wurden Ratten subkutane Dosen bis zu 100 mg Tobramycin/kg und Kaninchen subkutane Dosen bis zu 40 mg Tobramycin/kg gegeben. In beiden Untersuchungen wurden keine teratogenen Wirkungen beobachtet.

Bei Meerschweinchen fanden sich nach Verabreichung von 50 und 100 mg Tobramycin/kg/Tag während des 2. Schwangerschaftsmonats bei Müttern und Neugeborenen Zeichen für Ototoxizität.

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung in der Schwangerschaft vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummetabisulfit (Ph. Eur.)
Natriumedetat (Ph. Eur.)
Schwefelsäure 19,6 %
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Tobramycin sollte stets getrennt von anderen Medikamenten verabreicht werden. 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.

Tobramycin ist inkompatibel mit Heparin.

Besonderer Hinweis

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 3 Jahre.

Nach Verdünnung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Lösung sofort verwendet werden. Wenn sie nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Die Aufbewahrung sollte normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt gefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml oder 2 ml Ampullen aus Klarglas (Glas Typ I).

Packungen mit 10 und 12 Ampullen mit 1 ml Injektionslösung
Packungen mit 10 und 12 Ampullen mit 2 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Für den einmaligen Gebrauch. Nach Anbruch sofort verwenden. Nicht verbrauchte Reste verwerfen.

Nur klare, partikelfreie Lösung verwenden.

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)

6558297.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.08.2003

10. STAND DER INFORMATION

März 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt