

## **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

TOBRASIX® 160 mg / 2 ml

Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 Ampulle enthält 160 mg Tobramycin (80 mg/ml) als Tobramycin-Sulfat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 2,88 mg Natriummetabisulfit (E 223) pro Ampulle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

pH 4,0–7,0

130–160 mOsmol/kg

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

TOBRASIX wird angewendet zur Behandlung von schweren Infektionen, die durch Tobramycinempfindliche Erreger verursacht sind (siehe dazu auch Abschnitt 5.1), wenn weniger toxische Antibiotika nicht wirksam sind.

Unter diesen Voraussetzungen kann TOBRASIX 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)
- cystischer Fibrose: Pseudomonas aeruginosa-Besiedlung
- komplizierten und rezidivierenden Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- intraabdominellen Infektionen.

TOBRASIX 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 abwehrgeschwächten, vorwiegend neutropenischen Patienten.

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

TOBRASIX wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 1 Woche.

#### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

TOBRASIX 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).

Vor Behandlungsbeginn ist das Körpergewicht des Patienten zu ermitteln, damit die Dosis genau errechnet werden kann.

### **Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion**

#### ***Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren***

##### 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 soll 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 sollen aufgrund von hohen interindividuellen Unterschieden überwacht werden.

#### ***Kinder (älter als 1 Woche) bis 12 Jahre***

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 (siehe Abschnitt 5.2).

Es wird empfohlen, TOBRASIX 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.

Bei Einmalgabe ist Tobramycin als 30–60-minütige Kurzinfusion in 50–100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung zu verabreichen, um Serumspitzenkonzentrationen zu vermeiden, die die Nephro- und Ototoxizität bestimmen (12 µg/ml).

### **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, siehe 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:

**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.

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 Hochdosistherapie, bei Säuglingen, Kleinkindern oder Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für Toxizität eine Niereninsuffizienz vorliegt, soll die Dosis durch Serumspiegelbestimmung von Tobramycin überprüft und ggf. korrigiert werden.

Der Spitzenspiegel, gemessen 30 Minuten nach Ende der Infusion, soll 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.

### **Kombinationstherapie**

Bei Kombinationstherapie können beide Antibiotika in empfohlener Dosierung gegeben werden, je nach der Schwere der Infektion und dem Zustand des Patienten; dessen Nierenfunktion ist sorgfältig zu überwachen, besonders wenn die Antibiotika in höheren Dosen verabreicht werden.

### **Art der Anwendung**

Zur intramuskulären Anwendung (Injektion) oder zur intravenösen Anwendung (Infusion).

### **Intramuskuläre Verabreichung**

TOBRASIX kann durch Entnahme der benötigten Dosis direkt aus der Ampulle verabreicht werden.

### **Intravenöse Verabreichung**

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

Bei intravenöser Verabreichung ist die Dosierung die gleiche wie bei intramuskulärer Gabe. Für Erwachsene nimmt man zur Verdünnung der Dosis 50–100 ml Lösungsmittel (physiologische Kochsalzlösung oder 5%ige Glucoselösung), für Kinder entsprechend weniger. Die Infusion der verdünnten Lösung soll 30–60 Minuten dauern. Eine Infusionsdauer von weniger als 30 Minuten oder die direkte i.v. Injektion kann zur Folge haben, dass die Serumspitzenkonzentrationen mehr als 12 µg/ml betragen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

TOBRASIX soll **nicht** mit anderen Arzneimitteln vermischt, sondern gemäß der empfohlenen Anwendungsart und -menge separat verabreicht werden.

### **Dauer der Anwendung**

Es ist wünschenswert, die Behandlungsdauer so kurz wie möglich zu gestalten. Normalerweise beträgt die Behandlungsdauer 7–10 Tage. Bei schwierig zu behandelnden und komplizierten Infektionen ist unter Umständen eine längere Therapie erforderlich. In solchen Fällen ist die Überwachung von Nieren-, Vestibularis- und Gehörfunktion ratsam, weil bei einer Behandlung von länger als 10 Tagen eher toxische Erscheinungen am 8. Hirnnerven auftreten können.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

Aufgrund des nephrotoxischen und ototoxischen Potenzials 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.

Bei einer allergischen Reaktion ist das Präparat abzusetzen und eine entsprechende symptomatische Therapie einzuleiten.

Bei toxischen Reaktionen oder im Falle einer Überdosierung kann Tobramycin mit Hilfe der Hämodialyse beschleunigt eliminiert werden (bei Peritonealdialyse verläuft die Elimination langsamer und ungleichmäßiger), siehe auch Abschnitt 4.9.

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 über einen längeren Zeitraum (besonders bei Mehrfachdosierung) können Toxizitätserscheinungen hervorrufen und sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Als Richtlinie empfiehlt sich die Bestimmung der Serumspiegel nach der 2. oder 3. Dosis, um die Dosierung, falls nötig, entsprechend abzuändern, und dann in Intervallen von 3-4 Tagen während der gesamten Therapiedauer.

Falls eine Veränderung der Nierenfunktion auftritt, sollten die Serumspiegel häufiger bestimmt werden und die Dosierung bzw. das Dosierungsintervall nach den im Abschnitt 4.2 beschriebenen Richtlinien justiert werden.

Zur Messung der Serummaximalspiegel empfiehlt sich die Abnahme einer Probe 5 Minuten nach intravenöser bzw. 1 Stunde nach intramuskulärer Verabreichung. Die minimale Serumkonzentration zwischen 2 Verabreichungen („trough level“) bestimmt man nach 8 Stunden oder unmittelbar vor der nächsten TOBRASIX-Verabreichung. Diese Richtlinien sind tatsächlich nur als solche zu verstehen und mögen durch die an dem Spital üblichen Praktiken ersetzt werden.

Das für den einzelnen Patienten erarbeitete Dosierungsschema muss konsequent eingehalten werden, es sei denn, es stehen Computer zur Verfügung, die ein entsprechendes pharmakokinetisches Programm verarbeiten können. Die Bestimmung der Serumspiegel ist vor allem dann besonders wichtig, wenn bei ernsthaft erkrankten Patienten Schwankungen in der Nierenfunktion auftreten, oder bei Patienten, die eine Infektion mit weniger sensiblen Mikroorganismen erlitten haben, oder wenn mit Maximaldosierung gearbeitet werden muss.

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 sowie Harnstoff- und Leberwerte und das Blutbild sollten regelmäßig bestimmt werden. Die Serumspiegel von Calcium, Magnesium und Natrium sollten überwacht werden.

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 gegebenenfalls 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 Muskelrelaxanzien, 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.

Unter der Behandlung mit TOBRASIX können, wie bei jedem Antibiotikum, nichtempfindliche Erreger Überhand nehmen; in einem solchen Fall ist eine geeignete Behandlung einzuleiten.

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

Natriummetabisulfit (E 223) kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchialkrämpfe (Bronchospasmen) hervorrufen.

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

*Tobramycin/Muskelrelaxanzien (einschließlich Botulinumtoxin) und Ether/Citratblut (siehe Abschnitt 4.4)*

Die neuromuskulär-blockierenden Eigenschaften der Aminoglykoside werden durch Ether und Muskelrelaxanzien oder durch größere Mengen Citratblut verstärkt. Wird TOBRASIX unter oder unmittelbar nach Operationen verabreicht, kann bei gleichzeitiger Anwendung von Muskelrelaxanzien

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 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 potenziell nephro- oder ototoxische Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.4)*

Wegen des erhöhten Nebenwirkungsrisikos sollten Patienten besonders überwacht werden, die gleichzeitig oder anschließend mit potenziell oto- oder nephrotoxischen Arzneimitteln behandelt werden, wie z. B.: Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Tacrolimus, Cisplatin, Vancomycin, Polymyxin B, Aminoglykoside, Cephalotin oder Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid. Bei Cisplatin-enthaltenden 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 Nierenfunktionseinschränkung 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*

TOBRASIX sollte nicht gleichzeitig mit starken Diuretika (Etacrynsäure, Furosemid) angewandt werden. Manche Diuretika wirken selbst ototoxisch, und intravenös verabreichte Diuretika können die Toxizität der Aminoglykoside steigern, indem sie die Serum- und Gewebespiegel des Antibiotikums verändern.

#### *Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>)*

Natriummetabisulfit ist eine sehr reaktionsfähige Verbindung. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit dem Präparat zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B<sub>1</sub>) 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 (siehe 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 soll Tobramycin nicht in der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die fetalen Risiken (strenge Indikationsstellung, Nutzen-Risiko-Abwägung). Im Falle einer Exposition in der Schwangerschaft ist es ratsam, die Hör- und die Nierenfunktion des Neugeborenen zu überprüfen.

### *Stillzeit*

Tobramycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund der potenziellen Ototoxizität und Nephrotoxizität von Tobramycin für den Säugling 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 die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen vor. Im Falle ambulanter Anwendung ist im Hinblick auf Nebenwirkungen wie Schwindel zur Vorsicht beim Lenken eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen zu raten.

#### 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 Organsystemen und Häufigkeit aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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:	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt:	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>	
Sehr selten:	Orale Candidiasis, Pilzinfektionen
Nicht bekannt:	Superinfektion mit Tobramycin-resistenten Keimen, Infektionen der Atemwege, pseudomembranöse Kolitis (siehe auch Abschnitt 4.4)
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>	
Häufig:	Eosinophilie
Gelegentlich:	Leukopenie, Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose
Sehr selten:	Lymphadenopathie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>1</sup>
Sehr selten:	Schwere Verlaufsformen von Überempfindlichkeitsreaktionen <sup>1</sup>
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>	
Selten:	Anorexie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>	
Selten:	Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	
Gelegentlich:	Kopfschmerzen
Selten:	Schwindel
Sehr selten:	Parästhesien, Hautkribbeln, Muskelzucken, Krampfanfälle (s. auch Abschnitt 4.4), Somnolenz
Nicht bekannt:	Benommenheit



<b><i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>	
Häufig:	Cochleäre und vestibuläre Störungen <sup>2</sup> (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
Gelegentlich:	Cochleäre und vestibuläre Störungen <sup>2</sup> (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
Sehr selten:	Ohrenschmerzen
Nicht bekannt:	Otitis media
<b><i>Gefäßerkrankungen</i></b>	
Häufig:	Thrombophlebitis
Nicht bekannt:	Hypo- oder Hypertonie
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>	
Nicht bekannt:	Lungenfibrose
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i></b>	
Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen
Selten:	Durchfall, Geschmacksstörungen
Sehr selten:	Bauchschmerzen
Nicht bekannt:	Gesteigerter Speichelfluss
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i></b>	
Nicht bekannt:	Haarverlust
<b><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></b>	
Sehr selten:	Neuromuskuläre Blockade, Rückenschmerzen
Nicht bekannt:	Myalgie
<b><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></b>	
Häufig:	Eingeschränkte Nierenfunktion <sup>3</sup> (bei Patienten mit Niereninsuffizienz)
Gelegentlich:	Eingeschränkte Nierenfunktion <sup>3</sup> (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
Sehr selten:	Akutes Nierenversagen
<b><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></b>	
Häufig:	Schmerzen und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle
Selten:	Fieber, Lethargie, Asthenie, Schmerzen
Sehr selten:	Unwohlsein
<b><i>Untersuchungen</i></b>	
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
Nicht bekannt:	Gewichtsverlust
<b><i>Sonstige Nebenwirkungen</i></b>	
Natriummetabisulfit kann selten schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.	

<sup>1</sup> Überempfindlichkeitsreaktionen verschiedener Schweregrade können beispielsweise als Exanthem, Urtikaria, Pruritus, Arzneimittelfieber bis hin zu anaphylaktischem Schock oder als exfoliative Dermatitis bzw. toxisch-epidermale Nekrolyse auftreten.

<sup>2</sup> 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.

- <sup>3</sup> 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

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. Bei Überdosierung sind die üblichen Allgemeinmaßnahmen zur Aufrechterhaltung der Atmung durchzuführen. Patienten mit normaler Nierenfunktion sollten ausreichend mit Flüssigkeit versorgt werden; die Flüssigkeitsbalance, die Kreatinin-Clearance und die Tobramycin-Plasmaspiegel sollten solange überwacht werden, bis die Tobramycin-Plasmaspiegel unter 2 µg/ml fallen.

Bei Patienten mit einer Eliminationshalbwertszeit über 2 Stunden oder bei abnormaler Nierenfunktion kann eine Hämodialyse dazu beitragen, die Ausscheidung aus dem Blut zu beschleunigen (bei Peritonealdialyse verläuft die Elimination langsamer und ungleichmäßiger).

Die Serumkonzentrationen sollten nach Möglichkeit überwacht und Konzentrationen von mehr als 12 µg/ml über längere Zeit vermieden werden. Der Urin sollte auf erhöhte Ausscheidung von Eiweiß, Zellen und Zylindern untersucht werden.

#### *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*

Antibiotika zur systemischen Anwendung, Aminoglykosid-Antibiotika, Andere Aminoglykoside, Tobramycin

ATC-Code

J01GB01

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus 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 2020) finden Sie in folgender Tabelle**

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 11.0)

Erreger	<b>S</b>	<b>R</b>
<i>Enterobacterales</i> (systemische Infektionen)	( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 2 mg/l) <sup>1)</sup>
<i>Enterobacterales</i> (Harnwegsinfektionen)	$\leq 2$ mg/l	> 2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp. (systemische Infektionen)	( $\leq 2$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 2 mg/l) <sup>1)</sup>
<i>Pseudomonas</i> spp. (Harnwegsinfektionen)	$\leq 2$ mg/l	> 2 mg/l

<i>Acinetobacter</i> spp. (systemische Infektionen)	( $\leq 4$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 4 mg/l) <sup>1)</sup>
<i>Acinetobacter</i> spp. (Harnwegsinfektionen)	$\leq 4$ mg/l	> 4 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i> (systemische Infektionen)	( $\leq 1$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 1 mg/l) <sup>1)</sup>
Koagulase-negative Staphylokokken (systemische Infektionen)	( $\leq 1$ mg/l) <sup>1)</sup>	(> 1 mg/l) <sup>1)</sup>
Nicht speziesspezifische Grenzwerte*	$\leq 0,5$ mg/l	> 0,5 mg/l

<sup>1)</sup> 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](http://www.nak-deutschland.org))

#### Prävalenz der erworbenen Resistenz

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 2021):

<b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<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> °
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i>
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b><i>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</i></b>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<b><i>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</i></b>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b><i>Anaerobe Mikroorganismen</i></b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridioides difficile</i>
<b><i>Andere Mikroorganismen</i></b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° 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 %.

<sup>1</sup> 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, intramuskulär bzw. (mit anderen Arzneimitteln) auch 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 Gesamttagesdosis auf mehrere Einzeldosen zwischen 4 und 10 µg/ml liegen. Der Talspiegel sollte unter 2 µg/ml sein.

Bei Inhalation (mit anderen Arzneimitteln) liegt der Serumspiegel nach 3 bis 4 Stunden zwischen 0,1 und 0,5 µg/ml.

#### 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 Lymphflüssigkeit 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.

#### Biotransformation

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 Dialysedauer 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 LD<sub>50</sub>-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 Potenzial

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 (E 223)  
Schwefelsäure-Wasser-Gemisch  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt 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. Wenn Tobramycin zusammen mit einem Penicillin oder Cephalosporin gegeben werden soll, müssen die Substanzen über separate Zugänge in der jeweiligen empfohlenen Dosierung verabreicht werden.

Tobramycin ist inkompatibel mit Heparin.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

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

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.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

1 Klarglas-Ampulle Klasse 1 mit 2 ml Lösung  
10 Klarglas-Ampullen Klasse 1 mit 2 ml Lösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur zur intramuskulären Injektion oder intravenösen Infusion.

Nur klare und farblose bis leicht gelbliche, partikelfreie Lösungen verwenden.

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

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

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

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

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von-Humboldt-Straße 1  
64646 Heppenheim  
Deutschland  
Tel.: +49 (0)6252/95-7000  
Fax: +49 (0)6252/95-8844  
E-Mail: kontakt@infectopharm.com

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Z.Nr.: 1-19875

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Dezember 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juni 2014

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

August 2021

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.