

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Tobramycin Teva® 300 mg / 5 ml
Steri-Neb® Lösung für einen Vernebler**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Ampulle zu 5 ml enthält 300 mg Tobramycin als Einzeldosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler

Klare bis leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Tobramycin Lösung für einen Vernebler wird zur langfristigen Behandlung einer chronischen Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose ab sechs Jahren angewendet.

Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung von antibakteriellen Wirkstoffen berücksichtigt werden.

Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist zur Anwendung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 6 Jahren angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung vorgesehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder beträgt eine Ampulle zweimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen. Der Abstand zwischen den Anwendungen sollte möglichst genau 12 Stunden und nicht weniger als sechs Stunden betragen. Nach 28 Behandlungstagen sollten die Patienten die Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler für die folgenden 28 Tage aussetzen. Die Patienten sollten einen Anwendungszyklus von 28 Tagen aktiver Behandlung im Wechsel mit 28 Tagen Behandlungspause einhalten. Die Dosierung wird nicht an das Körpergewicht angepasst, d.h. alle Patienten sollten zweimal täglich eine Ampulle Tobramycin 300 mg erhalten.

Siehe Tabelle

Daten aus kontrollierten klinischen Studien, die über einen Zeitraum von sechs Monaten mit den folgenden Dosierungsschemata durchgeführt wurden, zeigten, dass die Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber den Ausgangswerten in den 28-tägigen Behandlungspausen aufrechterhalten blieb.

Zusätzlich wurden Sicherheit und Wirksamkeit für bis zu 96 Wochen (12 Zyklen) untersucht. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wurden bei Patienten unter sechs Jahren, Patienten mit einer forcierten Einsekundenkapazität (FEV₁) < 25 % oder > 75 % des Sollwerts oder bei Patienten, die mit *Burkholderia cepacia* besiedelt sind, nicht untersucht.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Behandlung von Mukoviszidose hat. Die zyklische Behandlung mit Tobramycin sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus dem Einschluss von Tobramycin in sein Standardbehandlungsschema einen klinischen Nutzen gewinnt. Bei einer klinischen Verschlechterung des Lungenzustandes sollte eine zusätzliche Therapie gegen Pseudomonaden in Erwägung gezogen werden. Daten aus klinischen Studien weisen darauf hin, dass ein mikrobiologischer Befund einer *in vitro* festgestellten Resistenz gegenüber dem Arzneimittel nicht notwendigerweise einen klinischen Nutzen für den Patienten ausschließt.

Spezielle PatientengruppenÄltere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es liegen keine ausreichenden Daten zu dieser Patientengruppe vor, so dass keine Empfehlung für oder gegen eine Dosisanpassung gegeben werden kann.

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

Es liegen keine Daten für diese Patientengruppe vor, die eine Empfehlung für oder gegen eine Dosisanpassung von Tobramycin unterstützen. Bitte beachten Sie auch die Informationen zur Nephrotoxizität in Abschnitt 4.4 sowie zur Elimination in Abschnitt 5.2.

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion

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

Patienten nach einer Organtransplantation

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Tobramycin bei Patienten nach einer Organtransplantation vor.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Tobramycin bei Kindern unter 6 Jahren wurde noch nicht nachgewiesen. Derzeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Empfehlung zur Dosierung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Der gesamte Inhalt einer Ampulle sollte in den Vernebler gegeben und über ungefähr

15 Minuten mit einem handelsüblichen wiederverwendbaren PARI LC PLUS Handvernebler mit geeignetem Kompressor inhaliert werden. Der Kompressor sollte eine Flussgeschwindigkeit von 4–6 l/min und/oder einen Gegendruck von 110–217 kPa leisten, wenn er an den Vernebler angeschlossen ist. Die Anweisungen des Herstellers für die Pflege und den Gebrauch des Verneblers bzw. Kompressors sollten beachtet werden.

Tobramycin wird inhaliert, während der Patient sitzt oder aufrecht steht und normal durch das Mundstück des Verneblers atmet. Eine Nasenklemme kann dem Patienten das Atmen durch den Mund erleichtern. Bei der Anwendung von Tobramycin ist es wichtig, dass der Patient seine übliche Brustkorb-Physiotherapie weiterführt. Der Einsatz geeigneter Bronchodilatoren sollte je nach Bedarf fortgesetzt werden. Patienten, die mehrere verschiedene Atemwegstherapien erhalten, wird empfohlen, diese in folgender Reihenfolge anzuwenden: Bronchodilatator, Brustkorb-Physiotherapie, andere inhalierte Arzneimittel und schließlich Tobramycin.

Maximal verträgliche Tagesdosis

Die maximal verträgliche Tagesdosis von Tobramycin wurde nicht ermittelt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen irgendein Aminoglykosid.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Allgemeine Warnhinweise

Für Informationen zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Tobramycin sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler, auditorischer, vestibulärer oder neuromuskulärer Dysfunktion oder mit schwerer, aktiver Hämoptysie mit Vorsicht angewendet werden.

Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Gehörstörung oder renaler Dysfunktion überwacht werden. Wenn Oto- oder Nephrotoxizität bei einem Patienten auftreten, der Tobramycin erhält, sollte die Therapie mit Tobramycin ausgesetzt werden, bis die Serumkonzentration unter 2 µg/ml fällt.

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten bei Patienten überwacht werden, die begleitend auch eine parenterale Aminoglykosidtherapie (oder eine andere Medikation, die die renale Ausscheidung beeinflussen

Tobramycin-Dosierungsschema in kontrollierten klinischen Studien

Zyklus 1		Zyklus 2		Zyklus 3	
28 Tage	28 Tage	28 Tage	28 Tage	28 Tage	28 Tage
Tobramycin 300 mg zweimal täglich plus Standardtherapie	Nur Standardtherapie	Tobramycin 300 mg zweimal täglich plus Standardtherapie	Nur Standardtherapie	Tobramycin 300 mg zweimal täglich plus Standardtherapie	Nur Standardtherapie

kann) erhalten. Diese Patienten sollten wie klinisch angezeigt überwacht werden.

Die Serumkonzentrationen von Tobramycin sollten nur in Blutproben bestimmt werden, die mittels Venenpunktion entnommen wurden. Eine Blutentnahme mittels Hauteinstich an der Fingerbeere wird nicht empfohlen, da dies keine validierte Methode ist und beobachtet wurde, dass eine Kontamination der Fingerhaut durch die Zubereitung und Vernebelung zu fälschlich erhöhten Serumspiegeln von Tobramycin führen kann. Diese Kontamination kann durch Händewaschen vor der Blutentnahme nicht vermieden werden.

Bronchospasmus

Wie bei anderen inhalierten Arzneimitteln auch, kann es bei inhaliertem Tobramycin zu Bronchospasmen kommen. Die erste Dosis Tobramycin sollte unter Aufsicht verabreicht werden, wobei vor der Inhalation ein Bronchodilatator eingesetzt werden sollte, wenn dieser Teil des derzeitigen Behandlungsplans des Patienten ist. Vor und nach der Inhalation sollte die FEV₁ gemessen werden. Wenn bei einem Patienten, der nicht mit einem Bronchodilatator behandelt wurde, Hinweise auf therapieinduzierte Bronchospasmen auftreten, sollte der Test zu einem späteren Zeitpunkt mit Verabreichung eines Bronchodilatators wiederholt werden. Bronchospasmen trotz des Einsatzes eines Bronchodilatators können Zeichen einer allergischen Reaktion sein. In diesem Fall sollte Tobramycin abgesetzt werden. Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden.

Neuromuskuläre Störungen

Tobramycin sollte bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Parkinsonkrankheit oder anderen durch Muskelschwäche gekennzeichneten Erkrankungen einschließlich Myasthenia gravis mit größter Vorsicht eingesetzt werden, da Aminoglykoside aufgrund einer potentiellen curareähnlichen Wirkung auf neuromuskuläre Funktionen die Muskelschwäche verstärken können.

Nephrotoxizität

Obwohl Nephrotoxizität mit parenteraler Aminoglykosid-Therapie in Zusammenhang gebracht worden ist, wurden in klinischen Studien mit Tobramycin keine Hinweise auf Nephrotoxizität beobachtet.

Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung sollten dieses Arzneimittel mit Vorsicht eingesetzt und Tobramycin-Serumspiegel überwacht werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, d. h. Serum-Kreatininspiegeln > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), waren von den klinischen Studien ausgeschlossen.

Die derzeitige klinische Praxis empfiehlt eine Beurteilung der Ausgangs-Nierenfunktion. Nach jeweils sechs kompletten Zyklen der Tobramycin-Behandlung (180 Tage Behandlung mit inhalativem Aminoglykosid) sollten die Harnstoff- und Kreatininspiegel gemessen werden. Bei Hinweisen auf Nephrotoxizität sollte jede Form der Behandlung mit Tobramycin abgesetzt werden, bis die Talspiegel von Tobramycin im Serum unter 2 µg/ml gefallen sind. Die Behandlung

mit Tobramycin kann daraufhin nach ärztlichem Ermessen wieder aufgenommen werden. Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit parenteralen Aminoglykosiden sollten wie klinisch angezeigt überwacht werden, wobei das Risiko einer kumulativen Toxizität zu beachten ist.

Ototoxizität

Im Zusammenhang mit parenteral verabreichten Aminoglykosiden wurde über Ototoxizität berichtet, die sich sowohl als auditive Toxizität (Gehörverlust) wie auch als vestibuläre Toxizität manifestiert. In kontrollierten klinischen Studien mit Tobramycin trat keine anhand von Beschwerden über Hörverlust oder im Hörtest festgestellte auditive Toxizität auf. In offenen Studien und laut nach der Markteinführung von Tobramycin gesammelten Erkenntnissen erlitten einige Patienten mit vorangegangenen oder gleichzeitigem intravenösem Gebrauch von Aminoglykosiden einen Hörverlust. Patienten mit Hörverlust berichteten häufig über Tinnitus. Vestibuläre Toxizität äußert sich durch Vertigo, Ataxie oder Schwindelgefühl. Der behandelnde Arzt sollte bedenken, dass Aminoglykoside zur Schädigung des Vestibulärorgans und der Cochlea führen können und daher in Erwägung ziehen, während der Behandlung mit Tobramycin in regelmäßigen Abständen entsprechende Hörtests durchzuführen. Bei Patienten mit einem Prädispositionsrisiko für Ototoxizität aufgrund einer vorangegangenen, systemischen Aminoglykosid-Behandlung kann es notwendig sein, vor Beginn der Behandlung mit Tobramycin einen Hörtest durchzuführen. Das Auftreten von Tinnitus sollte zur Vorsicht gebieten, da er ein Symptom für Ototoxizität darstellt. Wenn ein Patient über Tinnitus oder Hörverlust berichtet, sollte der behandelnde Arzt den Patienten zur audiologischen Untersuchung überweisen. Patienten unter gleichzeitiger Behandlung mit parenteralen Aminoglykosiden sollten angemessen überwacht werden, wobei das Risiko einer kumulativen Toxizität zu beachten ist.

Vorsicht ist außerdem geboten, wenn Tobramycin für Patienten mit bekannter oder vermuteter Gehör- oder Gleichgewichtsstörung verschrieben wird. Ärzte sollten für Patienten, die Anzeichen für eine Gehörstörung zeigen, oder ein erhöhtes Risiko für eine Gehörstörung aufweisen, eine audiologische Beurteilung in Betracht ziehen.

Hämoptyse

Die Inhalation von vernebelten Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Der Einsatz von Tobramycin bei Patienten mit aktiver, schwerer Hämoptyse sollte nur dann erfolgen, wenn die Vorteile der Behandlung die mit weiteren Blutungen verbundenen Risiken überwiegen.

Mikrobiologische Resistenz

Einige Patienten, die Tobramycin erhielten, zeigten eine Erhöhung der minimalen Aminoglykosid-Hemmkonzentration bei getesteten Isolaten von *P. aeruginosa*. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass Patienten, die mit inhalativ verabreichtem Tobramycin behandelt werden, *P. aeruginosa*-Stämme entwickeln könnten, die sich gegenüber intra-

venös verabreichtem Tobramycin als resistent erweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Patienten, die Tobramycin gleichzeitig mit Dornase alfa, β-Agonisten, inhalierten Kortikosteroiden und weiteren oralen oder parenteralen Pseudomonas-wirksamen Antibiotika einnahmen, zeigten ähnliche Nebenwirkungsprofile wie die Kontrollgruppe.

Gleichzeitiger oder sequenzieller Gebrauch von Tobramycin mit anderen Arzneimitteln, die nephrotoxisches oder ototoxisches Potential besitzen, sollte vermieden werden. Einige Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden durch Veränderung der Antibiotikakonzentrationen in Serum und Gewebe verstärken. Insbesondere sollte Tobramycin nicht gleichzeitig mit Furosemid, Harnstoff oder Mannitol verabreicht werden.

Amphotericin B, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus und Polymyxine verstärken die potentielle Toxizität parenteral verabreichter Aminoglykoside.

Platinverbindungen können zu einem erhöhten Risiko für Nephrotoxizität und Ototoxizität führen.

Cholinesterasehemmer und Botulinumtoxin verstärken die neuromuskulären Wirkungen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tobramycin darf während der Schwangerschaft oder der Stillzeit nicht angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die Risiken für den Fetus bzw. Säugling.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von inhaliertem Tobramycin bei Schwangeren vor. Studien an Tieren ergaben keine Hinweise auf eine fruchtschädigende Wirkung von Tobramycin (siehe Abschnitt 5.3). Wenn bei Schwangeren hohe systemische Aminoglykosid-Konzentrationen erreicht werden, kann der Fetus Schaden nehmen (z.B. kongenitale Taubheit). Tobramycin sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die Risiken für den Fetus bzw. Säugling. Wenn Tobramycin während der Schwangerschaft eingesetzt wird oder die Patientin während der Behandlung mit Tobramycin schwanger wird, sollte sie über die potentielle Gefahr für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Systemisch verabreichtes Tobramycin wird in die Muttermilch abgegeben, es ist jedoch nicht bekannt, ob die Verabreichung von inhaliertem Tobramycin zu Serumkonzentrationen führt, die hoch genug sind, um in der Muttermilch nachgewiesen werden zu können. Es muss eine Entscheidung darüber

getroffen werden, ob das Stillen, wegen des potentiellen Risikos von Ototoxizität und Nephrotoxizität bei Säuglingen, zu beenden oder die Therapie mit Tobramycin abzubrechen ist.

Fertilität

In Tierversuchen wurde nach subkutaner Verabreichung keine Auswirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tobramycin hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In kontrollierten Studien waren Stimmveränderungen und Tinnitus die einzigen Nebenwirkungen, die bei mit Tobramycin behandelten Patienten signifikant häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe (13 % Tobramycin gegenüber 7 % Kontrollgruppe bzw. 3 % Tobramycin gegenüber 0 % Kontrollgruppe). Die Tinnitusepisoden waren vorübergehend und verschwanden ohne Absetzen der Tobramycin-Therapie. Die Inzidenz von Tinnitus war im Hörtest nicht mit einem permanenten Hörverlust assoziiert. Das Risiko von Tinnitus stieg mit wiederholten Zyklen der Tobramycin-Exposition nicht an.

Weitere unerwünschte Wirkungen, einige davon typische Folgeerscheinungen der Grunderkrankung, bei denen aber eine kausale Beziehung zu Tobramycin nicht ausgeschlossen werden konnte, waren: Änderung der Sputumfarbe, Infektion der Atemwege, Muskelschmerzen, Nasenpolypen und Otitis media.

Häufigkeitsangaben: 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).

Siehe Tabelle

In offenen Studien und nach der Markteinführung zeigten einige Patienten, die vorher über eine längere Zeit oder gleichzeitig intravenös Aminoglykoside erhalten hatten, einen Hörverlust (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung parenteraler Aminoglykoside wurde mit Überempfindlichkeit, Ototoxizität und Nephrotoxizität assoziiert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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.

MedDra – Systemorganklasse	Häufigkeit und Symptom
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Selten:</i> Laryngitis <i>Sehr selten:</i> Orale Candidiasis, Pilzinfektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr selten:</i> Lymphadenopathie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Sehr selten:</i> Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Selten:</i> Anorexie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Selten:</i> Schwindel, Kopfschmerzen, Aphonie <i>Sehr selten:</i> Schläfrigkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Selten:</i> Tinnitus, Hörverlust <i>Sehr selten:</i> Ohrenerkrankung, Ohrenschmerz
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich:</i> Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Pharyngitis <i>Selten:</i> Bronchospasmus, Brustenge, Husten mit Auswurf, Lungenerkrankung, Hämoptyse, Epistaxis, Rhinitis, Asthma <i>Sehr selten:</i> Hyperventilation, Hypoxie, Sinusitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Selten:</i> Dysgeusie, Übelkeit, Ulzeration im Mundbereich, Erbrechen <i>Sehr selten:</i> Durchfall, Abdominalschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten:</i> Ausschlag <i>Sehr selten:</i> Urtikaria, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Selten:</i> Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Selten:</i> Asthenie, Fieber, Brustschmerzen, Schmerzen <i>Sehr selten:</i> Unwohlsein
Untersuchungen	<i>Selten:</i> Verschlechterter Lungenfunktionstest

4.9 Überdosierung

Die inhalative Verabreichung von Tobramycin führt zu einer geringen systemischen Bioverfügbarkeit. Als Symptom einer Aerosol-Überdosierung kann schwere Heiserkeit auftreten.

Bei versehentlichem Verschlucken von Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist eine toxische Wirkung unwahrscheinlich, da Tobramycin aus dem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird.

Im Fall einer unbeabsichtigten intravenösen Gabe von Tobramycin Lösung für einen Vernebler können Zeichen und Symptome einer parenteralen Tobramycin-Überdosierung auftreten, wie Schwindelgefühl, Tinnitus, Vertigo, Hörverlust, Atemnot und/oder neuromuskuläre Blockade sowie Nierenfunktionsstörung.

Bei akuter Toxizität beinhaltet die Behandlung das sofortige Absetzen von Tobramycin und die Untersuchung der Baseline-Nierenfunktion. Die Tobramycin-Serumkonzentrationen können bei der Überwachung einer Überdosierung hilfreich sein. Im Fall einer Überdosierung sollte an die Möglichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen mit veränderter Elimination von Tobramycin oder anderen Arzneimitteln gedacht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminoglykosid-Antibiotika
ATC-Code: J01GB01

Wirkmechanismus

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

Resistenzmechanismus

Eine Resistenz gegenüber Tobramycin kann über verschiedene Mechanismen auftreten, darunter: Veränderungen der ribosomalen Untereinheit in der Bakterienzelle, Störung des Transports von Tobramycin in die Zelle und Inaktivierung von Tobramycin durch verschiedene Enzyme (z. B. adenylierende, phosphorylierende und acetylierende Enzyme). Es kann außerdem zu einer Kreuzresistenz gegenüber anderen Aminoglykosiden kommen.

Grenzwerte

Die nachstehend aufgeführten Empfindlichkeitsgrenzen beruhen auf systemischer Tobramycin-Anwendung und gelten möglicherweise nicht für inhaliertes Tobramycin. Gemäß CPMP/EWP/558/95 Rev.1 wurden von EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Version 1.1 2010) die folgenden Grenzwerte für die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) definiert.

Tobramycin Teva® 300 mg / 5 ml Steri-Neb® Lösung für einen Vernebler



<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l
Nicht artbezogen	S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

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. Bei Bedarf sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden, falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Nützlichkeit des Wirkstoffs bei zumindest einigen Infektionstypen in Frage gestellt ist.

Die Organismen, die mit einer Lungeninfektion bei Mukoviszidose assoziiert sind und von denen ein Ansprechen auf inhaliertes Tobramycin erwartet werden kann, sind:

Empfindlich	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Nicht empfindlich	<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>

Informationen aus klinischen Studien

Die lokale Bioaktivität inhalativer Aminoglykoside wird durch das Sputum von Mukoviszidose-Patienten gehemmt. Daher müssen die Sputumkonzentrationen von inhalativem Tobramycin für eine Unterdrückung des Wachstums von *P. aeruginosa* und für eine bakterizide Wirkung um das 10- bzw. 25-fache über der MHK liegen. In kontrollierten klinischen Studien wurden bei 97 % der mit inhalativem Tobramycin behandelten Patienten im Sputum Konzentrationen in Höhe des Zehnfachen der MHK der von diesen Patienten isolierten Kulturen von *P. aeruginosa* erreicht, und 95 % der mit inhalativem Tobramycin behandelten Patienten erreichten das 25-fache der höchsten MHK. Ein klinischer Nutzen wird jedoch auch bei der Mehrzahl der Patienten erreicht, deren Kulturstämme MHK-Werte oberhalb der parenteralen Empfindlichkeitsgrenze aufweisen.

Aufgrund des Fehlens konventioneller Empfindlichkeitsgrenzwerte für die Verabreichung mittels Inhalation ist bei einer Definition von Organismen gegenüber inhalativem Tobramycin „empfindlich“ oder „nicht empfindlich“ Vorsicht geboten. Indes zeigten die klinischen Studien, dass ein mikrobiologisches Gutachten, das auf eine In-vitro-Resistenz gegenüber dem Arzneimittel hinweist, nicht notwendigerweise einen klinischen Nutzen für den Patienten ausschließen kann.

Die meisten Patienten, die zu Beginn der Studie *P. aeruginosa*-Isolate mit Tobramycin-MHK < 128 µg/ml aufwiesen, zeigten nach der Behandlung mit inhalativem Tobramycin eine verbesserte Lungenfunktion. Bei Patienten mit einer MHK von ≥ 128 µg/ml

im *P. aeruginosa*-Isolat zu Studienbeginn ist ein klinisches Ansprechen weniger wahrscheinlich. Dennoch zeigten in den placebokontrollierten Studien sieben von 13 Patienten (54 %), deren Isolate während der Anwendung von inhalativem Tobramycin MHK von ≥ 128 µg/ml aufwiesen, eine verbesserte Lungenfunktion.

Über die Gesamtdauer der Anschlussstudien von 96 Wochen nahm die Tobramycin-MIC50 für *P. aeruginosa* von 1 auf 2 µg/ml und die MIC90 von 8 auf 32 µg/ml zu.

In klinischen Studien zeigte inhalatives Tobramycin in den getesteten Isolaten von *P. aeruginosa* einen geringen, jedoch eindeutigen Anstieg der MHK für Tobramycin, Amikacin und Gentamycin. Jeder zusätzliche Behandlungszeitraum von sechs Monaten resultierte in zusätzlichen Anstiegen in ähnlicher Größenordnung wie sie auch in den sechs Monaten der kontrollierten Studien beobachtet worden waren. Der bei *P. aeruginosa* von chronisch infizierten Mukoviszidose-Patienten am weitesten verbreitete Aminoglykosid-Resistenzmechanismus ist Impermeabilität, definiert als generell fehlende Empfindlichkeit gegenüber sämtlichen Aminoglykosiden. Von Mukoviszidose-Patienten isolierte *P. aeruginosa*-Stämme zeigten außerdem eine adaptive Aminoglykosid-Resistenz, die durch eine Rückkehr zur Empfindlichkeit bei Absetzen des Antibiotikums gekennzeichnet ist.

Weitere Informationen

Es gibt keine Belege dafür, dass Patienten, die bis zu 18 Monate mit inhalativem Tobramycin behandelt wurden, ein höheres Risiko haben, sich mit *B. cepacia*, *S. maltophilia* oder *A. xylosoxidans* zu infizieren als Patienten, die nicht mit Tobramycin behandelt wurden. Aus dem Sputum von Patienten, die Tobramycin erhielten, wurden häufiger *Aspergillus*-Arten isoliert, jedoch traten klinische Folgeerscheinungen wie die allergische bronchopulmonale Aspergillose selten und mit ähnlicher Häufigkeit auf wie in der Kontrollgruppe.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern unter 6 Jahren vor.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Studie wurden 88 Mukoviszidose-Patienten (37 Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren, 41 Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren, 10 Patienten älter als 18 Jahre) mit einer frühen (nicht chronischen) *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion 28 Tage mit Tobramycin behandelt. Nach 28 Tagen wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder die Behandlung zu stoppen (n = 45), oder die Behandlung 28 weitere Tage fortzuführen (n = 43).

Primärer Zielparame-ter war die mediane Zeit bis zum Wiederauftreten von *Pseudomonas aeruginosa* (jeder Stamm). Diese lag bei 26,1 bzw. 25,8 Monaten für die 28-Tage- bzw. 56-Tage-Gruppe. Es wurde festgestellt, dass 93 % bzw. 92 % der Patienten der 28-Tage- bzw. 56-Tage-Gruppe einen Monat nach Beendigung der Behandlung keine *Pseudomonas-aeruginosa*-Infektion mehr aufwiesen. Der Gebrauch von Tobramycin mit einem Dosierungsschema

von mehr als 28 Tagen ununterbrochener Behandlung ist nicht zugelassen.

Klinische Wirksamkeit

Zwei identisch konzipierte, doppelt-verblindete, randomisierte, placebokontrollierte, parallele Gruppen einsetzende, 24-wöchige klinische Studien (Studie 1 und Studie 2) wurden mit an zystischer Fibrose leidenden Patienten mit *P. aeruginosa* durchgeführt, um den ursprünglichen Zulassungsantrag im Jahr 1999 zu unterstützen. Die Studien nahmen 520 Teilnehmer auf, die einen FEV₁-Basiswert zwischen 25 % und 75 % ihres prognostizierten Normalwertes aufwiesen. Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, die einen Kreatinin-Ausgangswert von > 2 mg/dl aufwiesen oder in deren Sputum *Burkholderia cepacia* isoliert werden konnte, wurden von den Studien ausgeschlossen. In den klinischen Studien erhielten 258 Patienten eine ambulante Behandlung mit Tobramycin, dabei wurde ein tragbarer PARI LC PLUS™ wiederverwendbarer Vernebler mit einem DeVilbiss® Pulmo-Aide® Kompressor verwendet. In jeder Studie erfuhren die mit Tobramycin behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine signifikante Reduktion der Anzahl der *P. aeruginosa* koloniebildenden Einheiten (CFU = colony forming units) im Sputum während der aktiven Behandlungsphasen. Der mittlere FEV₁-Wert blieb während der 28-tägigen Behandlungspausen über dem Basiswert, ging in der Regel aber zurück. Die Bakteriendichte im Sputum ging während der Behandlungspausen auf den Ausgangswert zurück. Die Reduktion der Bakteriendichte im Sputum nahm mit jedem Behandlungszyklus ab. Patienten, die mit Tobramycin behandelt wurden, verbrachten durchschnittlich weniger Tage im Krankenhaus und benötigten an weniger Tagen eine parenterale Antibiotikatherapie gegen Pseudomonaden als Patienten im Placebo-Arm.

In die open-label Verlängerungen der Studien 1 und 2 wurden 396 Patienten der 464, die eine der zwei 24-wöchigen, doppelt-verblindeten Studien absolviert hatten, eingeschlossen. Insgesamt beendeten 313, 264 bzw. 120 Patienten die Behandlung mit Tobramycin nach 48, 72 bzw. 96 Wochen. Der Anteil eines Rückgangs der Lungenfunktion war nach Initiierung der Tobramycin-Therapie signifikant geringer als bei den Patienten, die während des doppelt-verblindeten, randomisierten Behandlungszeitraums Placebo erhielten. Die geschätzte Steigung im Regressionsmodell betrug für die Abnahme der Lungenfunktion –6,52 % während der verblindeten Behandlung mit Placebo und –2,53 % während der Behandlung mit Tobramycin (p = 0,0001).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tobramycin ist ein kationisches polares Molekül, das die Membran von Epithelien nicht leicht überwindet. Die systemische Verfügbarkeit von Tobramycin nach der Inhalation von Tobramycin resultiert voraussichtlich aus der pulmonalen Resorption des Dosisanteils, der in die Lungen gelangt, da Tobra-

mycin nach oraler Gabe nicht in nennenswertem Umfang resorbiert wird. Die Bioverfügbarkeit von Tobramycin kann in Abhängigkeit individueller Unterschiede der Verneblerleistung und der Pathologie der Atemwege variieren.

Sputumkonzentrationen: Zehn Minuten nach Inhalation der ersten 300-mg-Dosis von Tobramycin betrug die durchschnittliche Tobramycin-Konzentration im Sputum 1.237 µg/g (Bereich: 35 bis 7.414 µg/g). Tobramycin akkumuliert nicht im Sputum; nach 20-wöchiger Behandlung mit Tobramycin entsprechend dem Dosierungsschema lag die durchschnittliche Tobramycin-Konzentration im Sputum 10 Minuten nach Inhalation bei 1.154 µg/g (Bereich: 39 bis 8.085 µg/g). Es wurde eine hohe Variabilität der Tobramycin-Konzentrationen im Sputum beobachtet. Zwei Stunden nach Inhalation fielen die Sputumkonzentrationen auf etwa 14 % der 10 Minuten nach Inhalation gemessenen Tobramycin-Spiegel ab.

Serumkonzentrationen: Die mediane Serumkonzentration von Tobramycin eine Stunde nach Inhalation war 0,95 µg/ml (Bereich: unterhalb der Nachweisgrenze bis 3,62 µg/ml). Nach 20-wöchiger Behandlung betrug die mediane Serumkonzentration von Tobramycin eine Stunde nach Dosierung 1,05 µg/ml (Bereich: unterhalb der Nachweisgrenze bis 3,41 µg/ml). Zum Vergleich: Die Spitzenkonzentration nach intravenöser oder intramuskulärer Gabe einer einzelnen Tobramycin-Dosis von 1,5 bis 2 mg/kg bewegt sich typischerweise zwischen 4 und 12 µg/ml.

Verteilung

Nach der Anwendung von Tobramycin verbleibt das Tobramycin primär konzentriert in den Atemwegen. Weniger als 10 % des Tobramycins werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

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

Elimination

Die Elimination von inhalativ verabreichtem Tobramycin wurde nicht untersucht.

Systemisch resorbiertes Tobramycin wird vorwiegend durch glomeruläre Filtration der unveränderten Substanz eliminiert. Die scheinbare terminale Halbwertszeit von Tobramycin im Serum nach Inhalation einer einzelnen 300-mg-Dosis Tobramycin betrug für Patienten mit zystischer Fibrose 3 Stunden.

Es ist zu erwarten, dass die Nierenfunktion die Tobramycin-Exposition beeinflusst. Jedoch liegen diesbezüglich keine Daten vor, da Patienten mit einem Kreatinin-Serumspiegel von 2 mg/dl (176,8 µmol/l) oder mehr oder einem Blut-Harnstoff-Stickstoff-Wert (BUN) von 40 mg/dl oder mehr nicht in klinische Studien aufgenommen wurden.

Nicht resorbiertes Tobramycin wird wahrscheinlich über expektoriertes Sputum ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten vorwiegend eine Gefahr für den Menschen im Bereich der renalen Toxizität und Ototoxizität erkennen. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe waren die Nieren und vestibuläre/cochleäre Funktionen betroffen. Eine Toxizität wird bei viel höheren systemischen Tobramycin-Konzentrationen beobachtet als durch Inhalation der empfohlenen klinischen Dosis zu erreichen ist.

Studien zur Karzinogenität mit inhaliertem Tobramycin zeigten keine erhöhte Inzidenz verschiedener Tumore. In einer Reihe von Tests zur Genotoxizität zeigte Tobramycin kein genotoxisches Potenzial.

Es wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität mit inhalativem Tobramycin durchgeführt. Die subkutane Verabreichung von Tobramycin in Dosen von 100 mg/kg/Tag an Ratten und der maximal verträglichen Dosis von 20 mg/kg/Tag an Kaninchen während der Organogenese war nicht teratogen. Die Teratogenität konnte für höhere parenterale Dosen bei Kaninchen nicht bestimmt werden, da sie maternale Toxizität und Aborte induzierten. Während der nicht-klinischen Reproduktionstoxizitätsstudien mit Tobramycin wurde die Ototoxizität in der Nachkommenschaft nicht evaluiert.

Auf Grundlage der verfügbaren tierexperimentellen Daten kann das Risiko einer Toxizität (z. B. Ototoxizität) durch pränatale Exposition nicht ausgeschlossen werden.

Die subkutane Verabreichung von bis zu 100 mg/kg Tobramycin hatte keinen Effekt auf das Paarungsverhalten und zeigte keine Schädigung der Fertilität von männlichen oder weiblichen Ratten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser zur Injektion
Schwefelsäure 10 % (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die (unversehrten oder geöffneten) Folienbeutel können bis zu 28 Tage bei Temperaturen nicht über 25 °C aufbewahrt werden.

Der gesamte Inhalt der Ampulle sollte sofort nach dem Öffnen verbraucht werden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Informationen zu Lagerbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

Tobramycin Lösung kann leicht gelblich sein. Eine gewisse Farbvariabilität ist möglich; dies weist jedoch nicht auf einen Aktivitätsverlust hin, sofern die Lösung wie empfohlen aufbewahrt wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tobramycin Lösung für einen Vernebler ist in 5-ml-Einzeldosisampullen aus Polyethylen niedriger Dichte erhältlich.

Je 4 Ampullen sind in einen versiegelten Folienbeutel verpackt. Jeder Umkarton enthält 14 (56 Ampullen), 28 (112 Ampullen) oder 42 (168 Ampullen) Folienbeutel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist eine sterile, nicht pyrogene, wässrige Zubereitung nur zur einmaligen Verwendung. Da es frei von Konservierungsmitteln ist, sollte der gesamte Inhalt einer Ampulle unmittelbar nach dem Öffnen verwendet und nicht verbrauchte Lösung entsorgt werden. Geöffnete Ampullen dürfen auf keinen Fall zur Wiederverwendung aufbewahrt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81406.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt