

Gebrauchsinformation: Information für Anwender
TOBRASIX® 160 mg/2 ml
Injektionslösung bzw. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Tobramycin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor mit der Anwendung dieses Arzneimittels begonnen wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist TOBRASIX und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TOBRASIX beachten?
3. Wie ist TOBRASIX anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TOBRASIX aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist TOBRASIX und wofür wird es angewendet?

TOBRASIX ist ein Arzneimittel zur Bekämpfung bestimmter Krankheitserreger (Aminoglykosid-Antibiotikum). Es wird angewendet zur Behandlung von schweren bakteriellen Infektionen, die durch Tobramycin-empfindliche Erreger verursacht sind.

Unter diesen Voraussetzungen kann TOBRASIX angewendet werden bei:

- im Krankenhaus erworbenen Infektionen der unteren Atemwege, einschließlich schwerer Lungenentzündungen
- Haut- und Weichteilinfektionen einschließlich schwerer Verbrennungen
- plötzlich eintretender Verschlimmerung (Exazerbation) von Infektionen der unteren Atemwege bei Patienten mit Mukoviszidose (erbliche Stoffwechselerkrankung)
- Besiedlung der Lunge mit einem bestimmten Bakterium (*Pseudomonas aeruginosa*) bei Patienten mit Mukoviszidose
- komplizierten und wiederkehrenden Entzündungen der Nieren und ableitenden Harnwege
- Entzündungen im Bauchinnenraum

Bei der Anwendung als Infusion oder Injektion (Einleiten in eine Vene oder Einspritzen in einen Muskel) wird TOBRASIX üblicherweise im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit einem anderen geeigneten Antibiotikum verabreicht.

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

Weitere Hinweise zu den Anwendungsgebieten für Ärzte und medizinisches Fachpersonal befinden sich am Ende dieser Packungsbeilage.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TOBRASIX beachten?

TOBRASIX darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tobramycin, andere Aminoglykoside, Natriummetabisulfit oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie an einer bestimmten nervlich bedingten Muskelerkrankung leiden (Myasthenia gravis)
- wenn Sie an einer chronischen Atemwegserkrankung (Asthma bronchiale) leiden und empfindlich auf den chemischen Stoff Sulfit reagieren

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor TOBRASIX bei Ihnen angewendet wird,

- falls Sie oder Familienangehörige an einer Erkrankung infolge mitochondrialer Mutationen (eine Erkrankung, die durch Varianten im Genom der Mitochondrien, dem Teil der Zellen, der bei der Herstellung von Energie hilft, hervorgerufen wird) oder einem Hörverlust infolge der Anwendung von Antibiotika leiden; bestimmte mitochondriale Mutationen können das Risiko eines Hörverlusts durch dieses Arzneimittel erhöhen.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TOBRASIX ist erforderlich,

- wenn Sie bereits unter einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion leiden oder wenn Ihre Nierenfunktion während der Behandlung nachlässt. In diesen Fällen wird Ihr Arzt fortlaufende Kontrollen der Nierenfunktion vornehmen und zusätzlich auch Hörtests durchführen, da das Gehör geschädigt werden kann. Ihr Arzt wird Blut- und Urintests durchführen und, falls nötig, die Dosierung von TOBRASIX anpassen. Der Bluttest 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 Blutwerte des Wirkstoffs führen. Diese Kontamination kann auch durch Händewaschen vor dem Test nicht vollständig vermieden werden.
- wenn bei Ihnen nervlich bedingte Hör- oder Gleichgewichtsstörungen (Vorschädigung im Bereich des achten Hirnnervs) bestehen. In diesen Fällen ist eine sorgfältige Überwachung der Gleichgewichtsfunktion sowie des Hörvermögens erforderlich.
- bei Auftreten einer Überempfindlichkeitserscheinung (allergischen Reaktion). In diesem Fall sollten Sie TOBRASIX absetzen.
- bei älteren Patienten mit Flüssigkeitsmangel. Trinken Sie stets ausreichend Flüssigkeit während einer Behandlung mit TOBRASIX!
- bei längerer Behandlung, hoher Dosierung oder bei mehrfachen, aufeinander folgenden Behandlungsperioden
- bei gleichzeitiger Gabe anderer ohren- und nierenschädigender Arzneimittel oder entwässernder Arzneimittel (Diuretika). Falls die gleichzeitige Gabe nicht vermieden werden kann, wird Ihr Arzt regelmäßig die Nieren- und Gleichgewichtsfunktion sowie das Hörvermögen prüfen. Achten Sie unbedingt darauf, ausreichend zu trinken.
- wenn Sie eine nervlich bedingte Muskelerkrankung haben (z. B. Parkinson'sche Krankheit) oder gleichzeitig muskelentspannende Arzneimittel (Muskelrelaxanzien), Narkosemittel oder Bluttransfusionen (Citratblut) erhalten, da Muskellähmungen einschließlich Atemlähmung auftreten können (neuromuskuläre Blockade). Falls solche Lähmungen auftreten, können sie durch Injektion von Calciumchlorid aufgehoben werden.
- bei Patienten mit schweren Verbrennungen. Bei diesen ist es besonders wichtig, die Blutspiegel von TOBRASIX zu überwachen.
- wenn bei Ihnen Antibiotika aus der Gruppe der Aminoglykoside gleichzeitig als Spülung oder auf der Haut angewendet werden, da hierbei Wirkstoff in das Blut übergehen kann.
- bei Früh- und Neugeborenen aufgrund der Unreife der Nieren
- wenn bei Ihnen während der Behandlung schwere und/oder blutige Durchfälle auftreten. In diesen Fällen sollten Sie TOBRASIX absetzen und Ihr Arzt sollte eine entsprechende Behandlung

einleiten. Arzneimittel, die die Darmtätigkeit hemmen (Peristaltikhemmer wie Loperamid) dürfen nicht eingenommen werden.

- wenn bei der Behandlung nichtempfindliche Erreger überhand nehmen. In diesen Fällen sollte Ihr Arzt eine geeignete Behandlung einleiten.
- bei gleichzeitiger Gabe von Thiamin (Vitamin B₁). TOBRASIX enthält auch den Stoff Natriummetabisulfit. Dieser Stoff ist sehr reaktionsfähig. Es muss deshalb damit gerechnet werden, dass mit TOBRASIX zusammen verabreichtes Thiamin (Vitamin B₁) abgebaut wird.

Anwendung von TOBRASIX zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich, wenn Sie gleichzeitig mit TOBRASIX die folgenden Arzneimittel erhalten:

- muskelentspannende Arzneimittel (Muskelrelaxanzien einschließlich Botulinumtoxin) und Ether/Citratblut
- bestimmte Narkosemittel (Methoxyfluran)
- andere nieren- oder ohrenschädigende Arzneimittel wie z. B.: Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Tacrolimus, Cisplatin, Vancomycin, Polymyxin B, Aminoglykoside, Cephalotin oder Schleifendiuretika wie Etacrynsäure und Furosemid.
- andere Antibiotika (so genannte Betalaktame). Diese dürfen nicht über denselben Infusionszugang eingeleitet werden, da sie die Wirkung von TOBRASIX hemmen können. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich.
- harntreibende Arzneimittel (Diuretika)
- Vitamin B₁ (Thiamin)

Die Kombinationsbehandlung mit geeigneten Antibiotika (z. B. mit so genannten Betalaktamen) kann die Wirkung verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.


Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von TOBRASIX bei Schwangeren vor. Bei sehr hoher Dosierung können beim ungeborenen Kind Hörstörungen oder Nierenschäden verursacht werden. Daher sollen Sie TOBRASIX nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden könnten, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen ausdrücklich. Falls TOBRASIX während der Schwangerschaft angewendet wurde, sollen beim Neugeborenen Hörvermögen und Nierenfunktion überprüft werden.

Stillzeit

Tobramycin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Fragen Sie Ihren Arzt, ob das Stillen unterbrochen oder TOBRASIX abgesetzt werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

 Achtung: Dieses Arzneimittel kann die Reaktionsfähigkeit und Verkehrstüchtigkeit beeinträchtigen.

Es liegen keine Untersuchungen hinsichtlich der Auswirkungen von TOBRASIX auf das Fahren und Bedienen von Maschinen vor. Es können jedoch Nebenwirkungen auftreten, z. B. Schwindel, die zu Gefahren führen können. Seien Sie daher besonders vorsichtig, wenn Sie Auto fahren, Maschinen bedienen oder andere gefahrvolle Tätigkeiten ausführen, solange Sie TOBRASIX anwenden.

TOBRASIX enthält Natrium und Natriummetabisulfit (E 223)

Dieses Arzneimittel 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.

3. Wie ist TOBRASIX anzuwenden?

TOBRASIX wird Ihnen durch geschultes medizinisches Fachpersonal verabreicht.

Hinweise zur Dosierung für Ärzte und medizinisches Fachpersonal befinden sich am Ende dieser Packungsbeilage.

Art der Anwendung

Injektion in einen Muskel oder Einleitung in die Vene (intramuskuläre Anwendung (Injektion) oder intravenöse Anwendung (Infusion))

TOBRASIX kann in den Muskel gespritzt oder in die Vene eingeleitet werden (sogenannter Tropf).

Injektion in den Muskel oder Infusion in die Vene

Die Injektion/Infusion ist nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln zu verabreichen.

Die übliche Dauer für eine Infusion in die Vene beträgt mindestens 30 Minuten, kann aber auch auf 60 Minuten verlängert werden.

TOBRASIX 160 mg/2 ml darf nicht als intravenöse (i. v.) Injektion, sondern nur als intravenöse Kurzinfusion über eine Dauer von mindestens 30 Minuten verabreicht werden.

TROBRASIX ist zur Infusion mit 50–100 ml isotonischer Natriumchloridlösung oder 5 % Glucoselösung zu verdünnen.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung wird von Ihrem Arzt individuell festgelegt.

Wenn eine größere Menge von TOBRASIX angewendet wurde als gewünscht

Überdosierung kann zur Schädigung der Nieren und des Hörnervs (8. Hirnnerv) führen. Informieren Sie unbedingt Ihren Arzt, falls eine größere Menge angewendet wurde als gewünscht, damit dieser geeignete Maßnahmen ergreifen kann.

Tobramycin, der Wirkstoff von TOBRASIX kann durch Blutwäsche (Hämodialyse) wieder aus dem Körper entfernt werden.

Hinweise zur Überdosierung für Ärzte und medizinisches Fachpersonal befinden sich am Ende dieser Packungsbeilage.

Wenn die Anwendung von TOBRASIX vergessen wurde

Es sollte nicht die doppelte Menge angewendet werden, wenn die vorherige Anwendung vergessen wurde. Es sollte die Anwendung zur gewohnten Zeit in der vorgeschriebenen Dosierung weiter fortgesetzt werden.

Informieren Sie darüber Ihren Arzt beim nächsten Besuch.

Wenn Sie die Anwendung von TOBRASIX abbrechen

In diesem Fall kann sich Ihre Erkrankung verschlimmern. Brechen Sie die Behandlung nicht eigenmächtig ab, auch wenn Sie sich schon wieder besser fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Häufig:

- Vermehrung bestimmter Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Störungen des Hörvermögens und des Gleichgewichtssinns² (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Venenentzündungen, die von Blutgerinnseln begleitet sein können (Thrombophlebitis)
- Abnahme der Nierenfunktion³ (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Schmerzen und örtliche Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle
- Anstieg bestimmter Laborwerte (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT))

Gelegentlich:

- Blutarmut (Anämie), Verminderung bzw. Vermehrung bestimmter Blutkörperchen (Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Granulozytopenie)
- Kopfschmerzen
- Störungen des Hörvermögens und des Gleichgewichtssinns² (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
- Übelkeit, Erbrechen
- Abnahme der Nierenfunktion³ (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
- Anstieg bestimmter Laborwerte (alkalische Phosphatase, Laktat-Dehydrogenase, Serumbilirubin)

Selten:

- Überempfindlichkeitserscheinungen¹
- Appetitlosigkeit
- Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit
- Schwindel
- Durchfall, Geschmacksstörungen
- Fieber, Schläfrigkeit (Lethargie), Kraftlosigkeit, Schmerzen

- Abnahme von bestimmten Laborwerten im Blut (Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium)

Sehr selten:

- Hefepilzinfektionen des Mundes, Pilzinfektionen
- Krankhafte Schwellung der Lymphknoten (Lymphadenopathie)
- Schwere Verlaufsformen von Überempfindlichkeitserscheinungen
- Taubheitsgefühl, Hautkribbeln, Muskelzucken, Krampfanfälle (Anzeichen einer Nervenschädigung), Schläfrigkeit
- Ohrenschmerzen
- Bauchschmerzen
- Funktionsstörungen der Muskulatur durch Blockade von Nervenimpulsen (neuromuskuläre Blockade), Rückenschmerzen
- Plötzliches Nierenversagen
- Unwohlsein

Nicht bekannt:

- Infektionen durch Tobramycin-unempfindliche Keime, Infektionen der Atemwege, Entzündung des Dickdarmes mit schweren und/oder blutigen Durchfällen (pseudomembranöse Kolitis, siehe auch Abschnitt 2 unter „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“)
- Benommenheit
- Mittelohrentzündung
- Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg
- Lungenfibrose (bindegewebige „Vernarbung“ des elastischen Lungengewebes, die zu Kurzatmigkeit führt)
- Gesteigerter Speichelfluss
- Haarverlust
- Muskelschmerzen
- Gewichtsverlust

Andere mögliche Nebenwirkungen

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

- ¹ Überempfindlichkeitserscheinungen verschiedener Schweregrade können beispielsweise auftreten als: Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Arzneimittelfieber bis hin zum allergischen (anaphylaktischen) Schock oder schweren lebensbedrohlichen Hauterscheinungen (exfoliative Dermatitis, toxisch-epidermale Nekrolyse).
- ² Nebenwirkungen in Folge einer Schädigung des Hörnervs (8. Hirnnerv) wurden beobachtet. Diese können sich äußern als Dreh- oder Schwankschwindel, rauschende und pfeifende Ohrgeräusche sowie vermindertes Hörempfinden. Der Hörverlust ist normalerweise bleibend (irreversibel) und äußert sich zuerst als verminderte Wahrnehmung im Hochtonbereich.
- ³ Zeichen für eine Abnahme der Nierenfunktion sind: Veränderte Blut- und Urinwerte sowie verringerte Harnmenge (Erhöhung der Kreatinin-, Harnstoff-Stickstoff- und Reststickstoffkonzentration im Blut, Oligurie, Zylindrurie, progrediente Proteinurie). Eine Abnahme der Nierenfunktion wurde insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung beobachtet, die über längere Zeit oder mit unüblich hohen Dosen behandelt wurden. Sie kann jedoch auch bei Patienten mit normaler Nierenfunktion auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das nationale Meldesystem (Details siehe unten) anzeigen. Indem

Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: +43(0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at>

5. Wie ist TOBRASIX aufzubewahren?

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „Verw. bis:“ bzw. „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nach Anbruch ist TOBRASIX sofort zu verwenden.

Nicht verbrauchte Reste sind zu vernichten.

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

Hinweise zur Verwendungsdauer der gebrauchsfertigen Infusionslösung für Ärzte und medizinisches Fachpersonal befinden sich am Ende dieser Packungsbeilage.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TOBRASIX enthält

- Der Wirkstoff ist: Tobramycin.
1 Ampulle enthält 160 mg Tobramycin als Tobramycin-Sulfat
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Natriummetabisulfit (E 223), Schwefelsäure-Wasser-Gemisch, Wasser für Injektionszwecke.

Wie TOBRASIX aussieht und Inhalt der Packung

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

TOBRASIX 160 mg/2 ml ist in Packungen mit 1 und 10 Ampullen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

INFECTOPHARM Arzneimittel

und Consilium GmbH

Von-Humboldt-Straße 1

64646 Heppenheim

Deutschland

Tel.: +49 (0)6252/95-70 00

Fax: +49 (0)6252/95-88 44

E-Mail: kontakt@infectopharm.com

Z.Nr.: 1-19875

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2021.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt. Weitere Angaben sind der Fachinformation zu entnehmen.

Hinweise zu den Anwendungsgebieten

Bei der systemischen Anwendung (i.v. und i.m.) wird TOBRASIX 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.

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

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

Dosierung intramuskuläre Injektion oder intravenöse 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.

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

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 Serumspitzenpiegeln (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.

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 50–100ml 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, s. Tabelle unten) oder durch Verlängerung der Dosisintervalle (Schema 2) angepasst werden. Wenn eine Serumspiegel-Bestimmung von Tobramycin nicht möglich ist, muss die Dosisanpassung anhand des Serum-Kreatininwerts oder der Kreatinin-Clearance erfolgen, da diese Parameter gut mit der Halbwertszeit von Tobramycin korrelieren.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird die Erhaltungsdosis nach folgendem Schema bestimmt:

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 sind 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.

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) ist die intravenöse Gabe von Calciumchlorid zweckmäßig, gegebenenfalls künstliche Beatmung.

Hinweise zur Verwendungsdauer der gebrauchsfertigen Infusionslösung

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.