

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **TOBRAZID® 40 mg/ml Injektionslösung**

Wirkstoff: Tobramycin-2.5-sulfat

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, 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.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- 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 TOBRAZID und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TOBRAZID beachten?
3. Wie ist TOBRAZID anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist TOBRAZID aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist TOBRAZID und wofür wird es angewendet?**

TOBRAZID ist ein Arzneimittel gegen schwere bakterielle Infektionen (Antibiotikum), die durch Tobramycin-empfindliche Erreger verursacht sind.

#### **Unter diesen Voraussetzungen wird TOBRAZID angewendet bei**

- Infektionen der Nieren und der ableitenden Harnwege
- Lungenentzündungen, die im Krankenhaus erworben wurden (nosokomialen Pneumonien)
- bakteriell bedingten Entzündungen der Herzinnenhaut (Endokarditis)
- Infektionen des Bauchraumes
- im Krankenhaus erworbenen schweren Allgemeininfektionen (nosokomialer Sepsis)
- Hirnhautentzündung (Meningitis) durch gramnegative Erreger
- Infektionen der Knochen und eitrigen Gelenkentzündungen
- Infektionen oder drohender Infektionsgefahr bei Patienten mit reduzierter Abwehrlage.

#### **Hinweis**

Sie werden TOBRAZID üblicherweise im Rahmen einer Kombinationsbehandlung mit einem anderen geeigneten Antibiotikum erhalten.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von TOBRAZID beachten?**

##### **TOBRAZID darf NICHT angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Tobramycin, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer chronischen Atemwegserkrankung (Asthma bronchiale) leiden und besonders empfindlich auf den chemischen Stoff Sulfid reagieren.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie TOBRAZID anwenden.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von TOBRAZID 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 Ihre Nierenfunktion regelmäßig kontrollieren.
- wenn bei Ihnen nervlich bedingte Hör- oder Gleichgewichtsstörungen (Vorschädigung im Bereich des VIII. Hirnnervs) bestehen. In diesen Fällen wird Ihr Arzt Ihren Gleichgewichtssinn sowie Ihr Hörvermögen sorgfältig überwachen.
- wenn Sie eine bereits bestehende Schädigung des Innenohrs haben oder TOBRAZID länger anwenden müssen. In diesen Fällen wird Ihr Arzt Ihren Gleichgewichtssinn sowie Ihr Hörvermögen sorgfältig überwachen.
- wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die das Ohr oder die Niere schädigen können.
- wenn Sie eine nervlich bedingte Muskelerkrankung wie z. B. Myasthenia gravis oder die Parkinson'sche Krankheit haben oder gleichzeitig muskelentspannende Arzneimittel (Muskelrelaxantien einschließlich Botulinumtoxin) erhalten.
- wenn Sie schwere Verbrennungen haben. In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie sorgfältig überwachen.

## **Anwendung von TOBRAZID 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 bei der gleichzeitigen Anwendung von TOBRAZID mit:

- muskelentspannenden Arzneimitteln (Muskelrelaxantien einschließlich Botulinumtoxin) und Ether/Citratblut.
- bestimmten Narkosemitteln (Methoxyfluran).
- anderen Arzneimitteln, die das Ohr oder die Niere schädigen können (z. B. Amphotericin B (Mittel gegen Pilzkrankungen), Colistin (Antibiotikum), Ciclosporin (Mittel zur Unterdrückung der Immunabwehr), Tacrolimus (Mittel zur Unterdrückung der Immunabwehr), Cisplatin (Mittel gegen Krebserkrankungen), Vancomycin (Antibiotikum), Polymyxin B (Antibiotikum), Aminoglykoside (Antibiotika), Cephalotin (Antibiotikum) oder Schleifendiuretika wie Furosemid und Etacrynsäure (harntreibende Mittel).
- anderen Antibiotika (sogenannte Betalaktame).
- harntreibenden Mitteln (Diuretika), wenn diese intravenös verabreicht werden.

## **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

Tobramycin ist plazentagängig. Beobachtungen am Menschen haben bisher keinen Hinweis auf Schädigung des im Mutterleib befindlichen Kindes durch Tobramycin – im Gegensatz zu anderen Aminoglykosiden – ergeben. Trotzdem sollte im ersten Drittel einer Schwangerschaft auf die Behandlung mit Tobramycin verzichtet werden und eine Anwendung im weiteren Schwangerschaftsverlauf nur bei lebensbedrohlicher Indikation erfolgen.

### Stillzeit

Die Ausscheidung in die Muttermilch ist gering. Da Tobramycin aus dem Magen-Darm-Trakt kaum resorbiert wird, ist bei gestillten Säuglingen nicht mit Tobramycin-bedingten systemischen Nebenwirkungen zu rechnen. Es sollte die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Säuglings und einer

Beeinflussung der physiologischen Darmflora mit Durchfall oder Befall der Schleimhäute durch bestimmte Pilze (sogenannte Sprosspilze) beachtet werden.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch Ihre Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigen, z. B. durch Störung des Gleichgewichtssinnes oder des Hörvermögens. Beachten Sie besonders, dass Alkohol Ihre Verkehrstüchtigkeit noch weiter verschlechtert!

### **TOBRAZID enthält Natrium.**

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

## **3. Wie ist TOBRAZID anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Die empfohlene Dosis beträgt:**

Ihr Arzt wird Ihre Dosis festlegen. Sie ist u. a. von folgenden Parametern abhängig:

- Ihrer Erkrankung,
- Ihrem Alter,
- der Leistung Ihrer Nieren.

Üblicherweise erhalten Sie TOBRAZID alle 8 Stunden als Injektion in einen Muskel oder Infusion in eine Vene; es ist jedoch auch möglich, dass Sie nur eine Einmaldosis erhalten.

Während der Therapie mit TOBRAZID sollten Sie darauf achten, dass Sie genug trinken!

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

### **Dauer der Anwendung**

Über die Dauer der Anwendung entscheidet Ihr Arzt.

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

Die Dauer der Therapie sollte 14 Tage möglichst nicht überschreiten.

### **Wenn Sie eine größere Menge von TOBRAZID angewendet haben, als Sie sollten**

Verständigen Sie bei Verdacht auf eine Überdosierung einen Arzt, damit dieser über das weitere Vorgehen entscheiden kann. Er wird sich bei der Behandlung einer Überdosierung am Krankheitsbild orientieren und entsprechende Gegenmaßnahmen ergreifen.

### **Wenn Sie die Anwendung von TOBRAZID vergessen haben**

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Setzen Sie die Anwendung zur gewohnten Zeit in der vorgeschriebenen Dosierung weiter fort.

Informieren Sie darüber Ihren Arzt beim nächsten Besuch.

### **Wenn Sie die Anwendung von TOBRAZID 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:	mehr als 1 Behandelte von 10
Häufig:	1 bis 10 Behandelte von 100
Gelegentlich:	1 bis 10 Behandelte von 1.000
Selten:	1 bis 10 Behandelte von 10.000
Sehr selten:	weniger als 1 Behandelte von 10.000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

##### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

- Sehr selten: Hefepilzinfektionen des Mundes, Pilzinfektionen
- Häufigkeit nicht bekannt: Infektionen durch Tobramycin-unempfindliche Keime, Infektionen der Atemwege

##### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

- Häufig: Vermehrung bestimmter Blutkörperchen (Eosinophilie)
- Gelegentlich: Blutarmut (Anämie), Verminderung bzw. Vermehrung bestimmter Blutkörperchen (Thrombozytopenie, Leukopenie, Leukozytose, Granulozytopenie)
- Sehr selten: Krankhafte Schwellung der Lymphknoten (Lymphadenopathie)

##### Erkrankungen des Immunsystems

- Selten: Überempfindlichkeitserscheinungen<sup>1</sup>
- Sehr selten: Schwere Verlaufsformen von Überempfindlichkeitserscheinungen<sup>1</sup>

##### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Selten: Appetitlosigkeit
- Häufigkeit nicht bekannt: Bestimmte Stoffwechselstörung, die u. a. mit einer erhöhten Ausscheidung von Calcium, Magnesium und Kalium über die Nieren einhergeht (Pseudo-Bartter-Syndrom)

##### Psychiatrische Erkrankungen

- Selten: Verwirrtheit, Orientierungslosigkeit

##### Erkrankungen des Nervensystems

- Gelegentlich: Kopfschmerzen
- Selten: Schwindel
- Sehr selten: Taubheitsgefühl, Hautkribbeln, Muskelzucken, Krampfanfälle (Anzeichen einer Nervenschädigung), Schläfrigkeit
- Häufigkeit nicht bekannt: Benommenheit

##### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

- Häufig: Störungen des Hörvermögens und des Gleichgewichtssinns<sup>2</sup> (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Gelegentlich: Störungen des Hörvermögens und des Gleichgewichtssinns<sup>2</sup> (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
- Sehr selten: Ohrenscherzen
- Häufigkeit nicht bekannt: Mittelohrentzündung

#### Gefäßerkrankungen

- Häufig: Venenentzündungen, die von Blutgerinnseln begleitet sein können (Thrombophlebitis)

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen
- Selten: Durchfall, Geschmacksstörungen
- Sehr selten: Bauchschmerzen

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

- Sehr selten: Funktionsstörungen der Muskulatur durch Blockade von Nervenimpulsen (neuromuskuläre Blockade), Rückenschmerzen
- Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschmerzen

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Häufig: Abnahme der Nierenfunktion<sup>3</sup> (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
- Gelegentlich: Abnahme der Nierenfunktion<sup>3</sup> (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
- Sehr selten: Plötzliches Nierenversagen

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Schmerzen und örtliche Entzündungserscheinungen an der Injektionsstelle
- Selten: Fieber, Schläfrigkeit (Lethargie), Kraftlosigkeit, Schmerzen
- Sehr selten: Unwohlsein

#### Untersuchungen

- Häufig: Anstieg bestimmter Laborwerte (Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT))
- Gelegentlich: Anstieg bestimmter Laborwerte (alkalische Phosphatase, Laktat-Dehydrogenase, Serumbilirubin)
- Selten: Abnahme von bestimmten Laborwerten im Blut (Calcium, Magnesium, Natrium und Kalium)

#### Andere mögliche Nebenwirkungen

Da TOBRAZID auch Natriummetabisulfit enthält, kann es, insbesondere bei Patienten mit Asthma, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörungen oder Schock äußern können.

- <sup>1</sup> Überempfindlichkeitserscheinungen verschiedener Schweregrade können beispielsweise auftreten als: Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Arzneimittelfieber bis hin zum allergischen (anaphylaktischen) Schock oder schweren lebensbedrohlichen Hauterscheinungen (exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, toxisch-epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom).
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist TOBRAZID aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was TOBRAZID 40 mg/ml enthält**

- Der Wirkstoff ist: Tobramycin-2.5-sulfat.  
1 Ampulle mit 1 ml Injektionslösung enthält 60,98 mg Tobramycin-2.5-sulfat, entsprechend 40 mg Tobramycin.  
1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 121,96 mg Tobramycin-2.5-sulfat, entsprechend 80 mg Tobramycin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
Natriummetabisulfit (Ph. Eur.), Natriumedetat (Ph. Eur.), Schwefelsäure 19,6 %, Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie TOBRAZID aussieht und Inhalt der Packung**

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

TOBRAZID 40 mg/ml ist in Packungen mit 10 und 12 Ampullen mit 1 ml Injektionslösung (40 mg Tobramycin) oder 2 ml Injektionslösung (80 mg Tobramycin) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

INFECTOPHARM Arzneimittel und Consilium GmbH  
Von-Humboldt-Str. 1  
64646 Heppenheim  
Tel. 062 52/95 70 00  
Fax 062 52/95 88 44

E-Mail: kontakt@infectopharm.com  
Internet: www.infectopharm.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im März 2015.**

---

**Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt. Weitere Angaben sind der Fachinformation zu entnehmen.**

### **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

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

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

### **Empfehlungen zur Dosierung und Therapieüberwachung von Tobramycin**

*Dosierung Erwachsene*

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

Infusionsdauer: 30–60 min

Erhaltungsdosis: 3–6 mg Tobramycin/kg pro Tag

Dosierungsintervall: Die Dosierungsintervalle können der individuellen Halbwertszeit angepasst werden. Auf der Basis des Quotienten ( $\epsilon$ ) des Dosierungsintervalls und der errechneten Halbwertszeit kann dann u. a. die Ermittlung des zugehörigen Kumulationsfaktors z.B. aus entsprechenden Tabellenwerken erfolgen.

Die Berechnung der Halbwertszeit erfolgt aufgrund der gemessenen Konzentrationen (Spitzen- und Talspiegel;  $C_1$  bzw.  $C_2$ ) entweder graphisch oder rechnerisch (siehe Beispiel).

### **Beispiel:**

Berechnung der Halbwertszeit

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

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

### Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Tobramycin wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Demnach muss die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion entsprechend angepasst werden. Für die Dosierungsanpassung gibt es zwei Möglichkeiten: A. Verlängerung der Dosisintervalle bei gleichbleibender Dosis (Folgedosen identisch mit Initialdosis); B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen (Folgedosen kleiner als Initialdosis).

#### A. Verlängerung der Dosisintervalle bei gleichbleibender Dosis

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

$$T_{\text{ind}} = T_N \frac{t_{1/2 \text{ ind}}}{t_{1/2 N}} \quad \text{oder} \quad T_{\text{ind}} = T_N \frac{Cl_{\text{toбра (N)}}}{Cl_{\text{toбра (ind)}}$$

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

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

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

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

$$T_{\text{ind}} = 8 \times \frac{100}{30} \text{ (h)} = 26 \text{ Std.} \quad \text{bei Zugrundelegung einer } Cl_{\text{Cr (N)}} \text{ von } 100 \text{ ml/min}$$

#### B. Verringerung der Dosis bei gleichbleibenden Dosisintervallen

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

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

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

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

Serum-Kreatinin (mg/100 ml)	Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Folgedosen (Prozent der Initialdosis)
< 1,0	> 100	100
1,1–1,3	71–100	80
1,4–1,6	56–70	65
1,7–1,9	46–55	55
2,0–2,2	41–45	50
2,3–2,5	36–40	40
2,6–3,0	31–35	35
3,1–3,5	26–30	30
3,6–4,0	21–25	25
4,1–5,1	16–20	20



5,2–6,6	11–15	15
6,7–8,0	< 10	10

Dabei muss beachtet werden, dass sich die Nierenfunktion im Laufe der Behandlung ändern kann. Die Kreatinin-Clearance sollte als Parameter vor allem bei Patienten mit schwankenden Plasma-Kreatinin-Konzentrationen bevorzugt werden, wie dies bei schweren Infektionen (z.B. Sepsis) beobachtet wird.

Wenn nur die Serum-Kreatinin-Werte bekannt sind, kann die Kreatinin-Clearance nach folgenden Formeln abgeschätzt werden:

Männer:

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

bzw. Männer:

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

Frauen: 0,85 x dem obigen Wert

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

#### Dosierung bei Hämodialysepatienten

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

#### Dosierung bei übergewichtigen Patienten

Da Tobramycin nur zu einem sehr geringen Anteil ins Fettgewebe aufgenommen wird, ist bei übergewichtigen Patienten eine Dosisanpassung notwendig.

Die angemessene Dosis lässt sich errechnen, indem man zum geschätzten Normalgewicht des Patienten 40 % seines Übergewichts addiert. Die Summe gilt dann als Basis für die mg/kg-Berechnung.

#### **Art der Anwendung**

Zur intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion.

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

Um hohe Spitzenkonzentrationen zu vermeiden, empfiehlt sich eine Infusion über eine Dauer von 30–60 Minuten.

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

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

**Wichtigste Inkompatibilitäten**

Tobramycin sollte stets getrennt von anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Aminoglykoside dürfen auf keinen Fall in einer Injektions- bzw. Infusionslösung mit Betalaktam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da es zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung der Kombinationspartner kommt.

Besonderer Hinweis

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.