

- 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 Gleichgewichtssinns² (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
 - Gelegentlich: Störungen des Hörvermögens und des Gleichgewichtssinns² (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion)
 - Sehr selten: Ohrenschmerzen
 - 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 Knochenerkrankungen
- Sehr selten: Funktionsstörungen der Muskulatur durch Blockade von Nervenimpulsen (neuromuskuläre Blockade), Rückenschmerzen
 - Häufigkeit nicht bekannt: Muskelschmerzen

- Erkrankungen der Nieren und Harnwege
- Häufig: Abnahme der Nierenfunktion³ (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion)
 - Gelegentlich: Abnahme der Nierenfunktion³ (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)
- ¹ Überempfindlichkeitsercheinungen verschiedener Schweregrade können beispielsweise auftreten als: Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Arzneimittel-fieber bis hin zum allergischen (anaphylaktischen) Schock oder schweren lebensbedrohlichen Hauterscheinungen (exfoliative Dermatitis, Erythema multiforme, toxisch-epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom).
- ² Nebenwirkungen in Folge einer Schädigung des Hörnervs (8. Hirnnerv) wurden beobachtet. Diese können sich äußern als Dreh- oder Schwan-kschwindel, 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 insbe-sondere 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 Apo-theker. 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-531 75 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 INFECTOPHARM aufzubewahren?

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 TobraZid INFECTOPHARM sofort zu verwenden.

Nicht verbrauchte Reste sind zu vernichten.

Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was TobraZid INFECTOPHARM enthält

- Der Wirkstoff ist: Tobramycin.
 - 1 Ampulle TobraZid INFECTOPHARM 40mg/1 ml enthält 40mg Tobramycin.
 - 1 Ampulle TobraZid INFECTOPHARM 80mg/2 ml enthält 80mg Tobramycin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Natriummetabisulfit (Ph. Eur.), Schwefelsäure, Wasser für Injektionszwecke.

Wie TobraZid INFECTOPHARM aussieht und Inhalt der Packung

Die Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

TobraZid INFECTOPHARM 40 mg/1 ml
Packung: 10 Ampullen

TobraZid INFECTOPHARM 80 mg/2 ml
Packung: 10 Ampullen

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, www.infectopharm.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im November 2023.

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

Hinweise zu den Anwendungsgebieten

TobraZid INFECTOPHARM 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) unbekannten 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 TobraZid INFECTOPHARM zu beachten.

Dosierung intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion

Die übliche Dauer für die intravenöse Infusion beträgt 30 Minuten, kann aber auch auf 60 Minuten verlängert werden.

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche

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 sollte 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 sollten aufgrund von hohen interindividuellen Unterschieden überwacht werden.

Kinder (älter als 1 Woche)

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) ist es möglich, die gesamte Dosis als Einzeldosis zu verabreichen.

Es wird empfohlen, TobraZid INFECTOPHARM 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.

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 können 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, sollte die Dosis durch Serumspiegelbestimmung von Tobramycin überprüft und ggf. korrigiert werden.

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

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.