# Tobramycin SUN 300 mg Lösung für einen Vernebler

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tobramycin SUN 300 mg Lösung für einen Vernebler

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Lösung für einen Vernebler.

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung, frei von sichtbaren Partikeln mit einem pH-Wert zwischen 5,5 und 6,5 und einer Osmolalität zwischen 135 bis 285 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Langzeitbehandlung von chronischer Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren.

Es sollten die offiziellen Richtlinien über die geeignete Anwendung antibiotischer Arzneimittel berücksichtigt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tobramycin SUN ist für die inhalative Anwendung bestimmt und nicht für eine parenterale Anwendung geeignet.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Kinder beträgt eine Ampulle 2-mal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen. Der Abstand zwischen den Anwendungen sollte möglichst genau 12 Stunden und nicht weniger als 6 Stunden betragen. Nach 28 Behandlungstagen sollten die Patienten die Behandlung mit Tobramycin für die folgenden 28 Tage aussetzen. Es sollte ein Zyklus von 28 Tagen aktiver Behandlung im Wechsel mit 28 Tagen Behandlungspause eingehalten werden.

Die Dosierung wird nicht dem Körpergewicht angepasst. Alle Patienten sollten 2-mal täglich eine Ampulle Tobramycin SUN (300 mg Tobramycin) erhalten.

Kontrollierte klinische Studien, die über einen Zeitraum von 6 Monaten mit dem folgenden Dosierungsschema für Tobramycin durchgeführt wurden, zeigten, dass die Verbesserung der Lungenfunktion gegenüber den Ausgangswerten während der 28-tägigen Behandlungspausen aufrechterhalten blieb.

*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 2-mal täglich zusätzlich zur Standardtherapie | Standardtherapie | Tobramycin 300 mg 2-mal täglich zusätzlich zur Standardtherapie | Standardtherapie | Tobramycin 300 mg 2-mal täglich zusätzlich zur Standardtherapie | Standardtherapie |

Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung von chronischen *Pseudomonas-aeruginosa*-bedingten Lungenin-fektionen wurden in kontrollierten, offenen Studien bis zu 96 Wochen (12 Zyklen) untersucht, jedoch nicht bei Patienten unter 6 Jahren, bei Patienten mit einer forcierten Einsekundenkapazität ($FEV_1$) < 25 % oder > 75 % oder bei Patienten, die mit *Burkholderia cepacia* besiedelt waren.

Die Therapie sollte von einem Arzt eingeleitet werden, der Erfahrung mit der Erkrankung Mukoviszidose hat. Die zyklische Behandlung mit Tobramycin sollte so lange fortgeführt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus dem Einschluss von Tobramycin in sein Behandlungsregime einen klinischen Vorteil gewinnt. Falls eine klinische Verschlechterung der pulmonalen Situation erkennbar wird, sollte eine zusätzliche gegen Pseudomonaden gerichtete Therapie in Betracht gezogen werden.

Klinische Studien haben gezeigt, dass ein mikrobiologischer Befund, der auf eine *In-vitro*-Resistenz hinweist, einen klinischen Nutzen für den Patienten nicht von vornherein ausschließt.

*Spezielle Patientengruppen*

*Ältere Patienten*
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 Sicherheit und Wirksamkeit von Tobramycin bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung zur kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
Der Inhalt einer Ampulle sollte in den Vernebler entleert und durch Inhalation über einen etwa 15-minütigen Zeitraum verabreicht werden, wobei ein wieder verwendbarer „PARI LC PLUS Handvernebler“ mit geeignetem Kompressor (Wirkstoffabgabe 7,2 mg/min, gesamte Wirkstoffabgabe 115 mg, mittlerer aerodynamischer Massendurchmesser 4,3 µm, Tröpfchengrößenverteilung: $D_{10}$ 1,7 µm, $D_{50}$ 4,7 µm, $D_{90}$ 11,4 µm; Feinpartikeldosis 48,8 mg/ Ampulle, geometrische Standardabweichung 2,2) verwendet wird. Geeignete Kompressoren sind solche, die bei Anschluss an einen „PARI LC PLUS Vernebler“ eine Fließgeschwindigkeit von 4–6 l/min und/oder einen Gegendruck von 110–217 kPa gewährleisten. Die Anweisungen des Herstellers für die Pflege und den Gebrauch des Verneblers und Kompressors sollten beachtet werden.

Tobramycin wird inhaliert, während der Patient sitzt oder aufrecht steht und normal durch das Mundstück des Verneblers atmet. Nasenklemmen können dem Patienten das Atmen durch den Mund erleichtern. Die Patienten sollten ihre übliche Brustkorb-Physiotherapie weiterführen. Der Einsatz geeigneter Broncholytika sollte je nach klinischer Notwendigkeit fortgesetzt werden. Patienten, die mehrere verschiedene Atemwegstherapien erhalten, wird empfohlen, diese in folgender Reihenfolge anzuwenden: Broncholytikum, Brustkorb-Physiotherapie, andere inhalative Arzneimittel und zum Schluss Tobramycin.

*Maximal tolerierte Tagesdosis*
Die vertragene tägliche Maximaldosis von Tobramycin wurde nicht ermittelt.

### 4.3 Gegenanzeigen

Die Verabreichung von Tobramycin ist bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Warnhinweise
Für Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6.

Tobramycin sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler, auditorischer, vestibulärer oder neuromuskulärer Dysfunktion oder mit aktiver, schwerer Hämoptysis mit Vorsicht eingesetzt 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 SUN 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 kann) erhalten. Diese Patienten sollten wie klinisch angezeigt überwacht werden.

Die Serumkonzentration von Tobramycin sollte ausschließlich durch Venenpunktion überwacht werden und nicht durch eine Blutentnahme durch Stechen in die Fingerkuppe. Die Kontamination der Haut der Finger mit Tobramycin kann zu falschen Messungen erhöhter Serumkonzentrationen des Wirkstoffs führen. Diese Kontamination kann auch durch Händewaschen vor dem Test nicht vollständig vermieden werden.

Bronchospasmus
Im Zusammenhang mit der Inhalation von Arzneimitteln kann es zum Bronchospasmus kommen, der auch in Zusammenhang mit inhalativem Tobramycin berichtet wurde. Die erste Tobramycin-Dosis sollte unter Aufsicht verabreicht werden, wobei vor der Inhalation ein Broncholytikum eingesetzt werden sollte, falls dieses zum gegenwärtigen Regime des betreffenden Patienten gehört. Die forcierte Einsekundenkapazität ($FEV_1$) sollte vor und nach der Inhalation gemessen werden. Wenn bei einem Patienten, der nicht mit einem Broncholytikum behandelt wurde, Hinweise auf therapieinduzierte Bronchospasmen auftreten, sollte der Test zu einem anderen Zeitpunkt mit Verabreichung eines Broncholytikums wiederholt werden. Hinweise auf Bronchospasmen trotz des Einsatzes einer spasmolytischen Therapie können Zeichen einer allergischen Reaktion sein. Wird eine allergische Reaktion vermutet, sollte Tobramycin abgesetzt werden. Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden.

Neuromuskuläre Störungen
Tobramycin sollte bei Patienten mit bekannten oder vermuteten neuromuskulären Störungen wie Parkinsonkrankheit oder andere durch Muskelschwäche gekennzeichnete Konditionen, einschließlich der Myasthenia gravis, mit Vorsicht eingesetzt werden, da Aminoglykoside aufgrund einer potenziellen 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 sollte das Arzneimittel mit Vorsicht eingesetzt werden und die Tobramycin-Serum-Spiegel sollten überwacht werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, d.h. Serum-Kreatinin-Spiegel > 2 mg/dl (176,8 µmol/l), waren von klinischen Studien ausgeschlossen.

Die derzeitige klinische Praxis empfiehlt eine Beurteilung der Ausgangsnierenfunktion. Nach jeweils sechs kompletten Zyklen der Tobramycin-Behandlung (180 Tage Behandlung mit inhalativem Aminoglykosid) sollten die Harnstoff- und Kreatininspiegel gemessen werden. Siehe auch oben unter „Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin“.

Ototoxizität
In Zusammenhang mit parenteralen Aminoglykosiden ist über eine sowohl das Gleichgewichts- als auch die Gehörfunktion betreffende Ototoxizität berichtet worden. Vestibuläre Toxizität kann sich durch Benommenheit, Ataxie oder Schwindelgefühl äußern. In kontrollierten klinischen Studien mit Tobramycin trat keine anhand von Beschwerden über Hörverlust oder im Hörtest festgestellte Ototoxizität auf. In offenen Studien und nach Erkenntnissen seit Markteinführung von Tobramycin erlitten einige Patienten, mit einer längeren Anwendung in der Vorgeschichte oder mit gleichzeitiger intravenöser Anwendung von Aminoglykosiden, einen Hörverlust. Patienten mit Hörverlust berichteten häufig über Tinnitus. Der behandelnde Arzt sollte in Betracht ziehen, dass Aminoglykoside zur Schädigung des Vestibulärorgans und der Cochlea führen können und daher während der Behandlung mit Tobramycin in regelmäßigen Abständen entsprechende Hörtests durchführen. Bei Patienten mit einem Prädispositionsrisiko aufgrund einer vorangegangenen, längeren systemischen Aminoglykosid-Behandlung kann es notwendig sein, vor Beginn der Behandlung mit Tobramycin einen Hörtest in Betracht zu ziehen. Bei Auftreten eines Tinnitus ist Vorsicht geboten, da er ein Warnsymptom für Ototoxizität darstellt.

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.

Wenn ein Patient während der Aminoglykosid-Therapie über Tinnitus oder Hörverlust berichtet, sollte der behandelnde Arzt eine Überweisung des Patienten zur audiologischen Beurteilung erwägen.
Siehe auch oben unter „Überwachung der Serumkonzentrationen von Tobramycin".

Patienten mit Mutationen der mitochondrialen DNA, insbesondere bei einer A zu G Substitution des Nukleotids 1555 (A1555G-Mutation) im 12S rRNA Gen, können einem höheren Risiko einer Ototoxizität unterliegen, selbst wenn die Aminoglykosidspiegel im Serum des Patienten innerhalb der empfohlenen Bereiche liegen. Im Falle einer durch Aminoglykoside induzierten Taubheit oder bei bekannten Mutationen der mitochondrialen DNA im 12S rRNA Gen in der Familienanamnese, müssen gegebenenfalls Behandlungsalternativen zu Aminoglykosiden in Erwägung gezogen werden.

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

Mikrobiologische Resistenz
In klinischen Studien mit Tobramycin zeigten manche Patienten eine Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration von Aminoglykosiden bei getesteten *Pseudomonas-aeruginosa*-Isolaten. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass Patienten, die mit inhalativ verabreichtem Tobramycin behandelt werden, *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme entwickeln könnten, die sich möglicherweise gegenüber intravenös verabreichtem Tobramycin als resistent erweisen (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tobramycin wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen zeigten Patienten, die Tobramycin gleichzeitig mit Dornase α, β-Agonisten, inhalierten Kortikosteroiden und weiteren oralen oder parenteralen Pseudomonas-wirksamen Antibiotika einnahmen, im Rahmen von klinischen Studien ähnliche Nebenwirkungsprofile wie die Kontrollgruppe.

Gleichzeitiger und/oder sequenzieller Gebrauch von Tobramycin mit anderen Arzneimitteln, die neurotoxisches, nephrotoxisches oder ototoxisches Potenzial besitzen, sollte vermieden werden. Einige Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden durch Veränderung der antibiotischen Serum- und Gewebskonzentrationen verstärken. Tobramycin sollte nicht gleichzeitig mit Ethacrynsäure, Furosemid, Harnstoff oder intravenös verabreichtem Mannitol verabreicht werden.

Weitere Arzneimittel, von denen eine mögliche Verstärkung der Toxizität parenteral verabreichter Aminoglykoside berichtet wurden, sind:
- Amphotericin B, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus, Polymyxine (Risiko erhöhter Nephrotoxizität)
- Platinverbindungen (Risiko erhöhter Nephrotoxizität und Ototoxizität)
- Cholinesterasehemmer, Botulinumtoxin (neuromuskuläre Wirkungen)

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Tobramycin sollte 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). Jedoch können Aminoglykoside dem Fetus schaden (z.B. kongenitale Taubheit), wenn hohe systemische Konzentrationen bei Schwangeren erreicht werden. Wenn Tobramycin während der Schwangerschaft eingesetzt wird oder die Patientin während der Behandlung mit Tobramycin schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fetus informiert werden.

Stillzeit
Systemisches Tobramycin geht in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob die inhalative Anwendung von Tobramycin zu Serumkonzentrationen führt, die hoch genug sind, um Tobramycin in der Muttermilch nachweisen zu können. Wegen des Ototoxizitäts- und Nephrotoxizitätspotenzials von Tobramycin bei Kindern sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu beenden oder die Tobramycin-Therapie 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

Auf Basis der berichteten Nebenwirkungen des Arzneimittels ist es unwahrscheinlich, dass Tobramycin Wirkungen auf die Fähigkeit ausübt, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Zwei parallele, 24-wöchige, randomisierte, doppelt-verblindete, placebokontrollierte klinische Studien wurden mit Tobramycin durchgeführt. 520 Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 63 Jahren nahmen an diesen teil.

Die am häufigsten (≥ 10 %) berichteten Nebenwirkungen in den placebokontrollierten Studien mit Tobramycin waren Husten, Pharyngitis, produktiver Husten, Asthenie, Rhinitis, Dyspnoe, Pyrexie, Lungenfunktionsstörung, Kopfschmerzen, Brustschmerzen, verfärbtes Sputum, Hämoptysis, Anorexie, verschlechterte Lungenfunktionsprüfung, Asthma, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Stimmstörungen, Übelkeit und Gewichtsverlust.

Die meisten Ereignisse wurden mit ähnlichem oder höherem Aufkommen für Patienten berichtet, die Placebo erhielten. In kontrollierten Studien traten Stimmstörungen und Tinnitus als einzige Nebenwirkungen bei mit Tobramycin behandelten Patienten signifikant häufiger auf (12,8 % Tobramycin gegenüber 6,5 % Kontrollgruppe Placebo und 3,1 % Tobramycin gegenüber 0 % Kontrollgruppe Placebo). Diese Episoden von Tinnitus waren vorübergehend, verschwanden ohne Absetzen der Tobramycin-Therapie und waren nicht mit einem permanenten Hörverlust im Hörtest assoziiert. Das Risiko von Tinnitus stieg mit wiederholten Zyklen der Tobramycin-Therapie nicht an (siehe Abschnitt 4.4 „Ototoxizität“).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen
In 24-wöchigen, placebokontrollierten Studien und ihrer open-label Anschlussstudien mit aktiver Behandlung beendeten 313, 264 bzw. 120 Patienten die Behandlung mit Tobramycin nach 48, 72 bzw. 96 Wochen.

Tabelle 1 listet die Inzidenzen von therapiebedingten Nebenwirkungen gemäß den folgenden Kriterien: berichtete Inzidenz ≥ 2 % für Patienten, die Tobramycin erhielten, Auftreten im Tobramycin-Arm mit einer höheren Rate und bei ≥ 1 % der Patienten als arzneimittelbedingt eingestuft.

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen geordnet aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihrer Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen in abnehmender Reihenfolge ihres Schweregrades angegeben. Dabei basieren die zusätzlich angegebenen Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen auf folgender Konvention (CIOMS III): Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen**

| Nebenwirkungen | Häufigkeitskategorie |
|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |
| Laryngitis | Häufig |
| **Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths** | |
| Tinnitus | Häufig |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Lungenfunktionsstörung | Sehr häufig |
| Rhinitis | Sehr häufig |
| Stimmstörung | Sehr häufig |
| verfärbtes Sputum | Sehr häufig |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | |
| Myalgie | Häufig |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Unwohlsein | Häufig |
| **Untersuchungen** | |
| verschlechterte Lungenfunktionsprüfung | Sehr häufig |

Mit zunehmender Dauer der Tobramycin-Exposition in den zwei open-label Anschlussstudien nahm die Inzidenz von produktivem Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionsprüfung zu, dagegen nahm die Inzidenz für Stimmstörungen ab. Insgesamt nahm die Inzidenz für Nebenwirkungen in den folgenden MedDRA-Systemorganklassen mit einer Zunahme der Tobramycin-Exposition ab: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort.

**Nebenwirkungen aus Spontanmeldungen**
Spontanmeldungen von Nebenwirkungen, unten aufgeführt, werden freiwillig angezeigt und es ist nicht immer möglich, die Häufigkeit oder den Kausalzusammenhang mit der Arzneimittelexposition verlässlich zu begründen.

**Erkrankungen des Nervensystems**
Aphonie, Störung des Geschmacksempfindens

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**
Hörverlust

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**
Bronchospasmus, Rachenschmerzen, vermehrtes Sputum, Brustschmerzen

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**
Überempfindlichkeit, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**
Verminderter Appetit

In offenen Studien und in der Postmarketing-Phase zeigten einige Patienten, die vorher über längere Zeit (oder gleichzeitig) intravenös Aminoglykoside erhalten hatten, einen Hörverlust (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung parenteraler Aminoglykoside ist assoziiert mit Überempfindlichkeit, Ototoxizität und Nephrotoxizität (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: www.bfarm.de

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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

Im Fall einer unbeabsichtigten Einnahme von Tobramycin ist eine toxische Wirkung unwahrscheinlich, da Tobramycin aus dem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert wird.

Im Fall einer ungewollten intravenösen Gabe von Tobramycin können Zeichen und Symptome einer parenteralen Tobramycin-Überdosierung auftreten, wie Benommenheit, Tinnitus, Schwindel, Hörschärfeverlust, Atemdepression und/oder neuromuskuläre Blockade sowie Nierenfunktionsstörung.

Auf akute Überdosierung sollte mit sofortigem Absetzen von Tobramycin und der Durchführung einer Ausgangsuntersuchung der Nierenfunktion reagiert werden. Die Tobramycin-Serumkonzentrationen können bei der Überwachung einer Überdosierung hilfreich sein. Im Fall einer Überdosierung sollte an die Möglichkeit von Arzneimittel-Wechselwirkungen mit verändertem Abbau 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, die zu einer veränderten Permeabilität der Zellmembran, progressivem Zerreißen der Zellhülle und schließlich zum Zelltod führt. Tobramycin wirkt bakterizid in Konzentrationen, die gleich oder leicht höher sind als die Hemmkonzentrationen.

Empfindlichkeitsgrenzen
Die anerkannten Empfindlichkeitsgrenzen für die parenterale Verabreichung von Tobramycin sind bei der inhalativen Verabreichung des Arzneimittels ungeeignet. Mukoviszidose-Sputum übt eine Hemmwirkung auf die lokale biologische Aktivität inhalativer Aminoglykoside aus. Daher müssen die Sputumkonzentrationen von Tobramycin-Aerosol für eine Unterdrückung des Wachstums von *P. aeruginosa* und für eine bakterizide Wirkung um das 10- bzw. 25-Fache über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) liegen. In kontrollierten klinischen Studien wurden bei 97 % der mit Tobramycin behandelten Patienten im Sputum Konzentrationen in Höhe des 10-Fachen der MHK der *P.-aeruginosa*-Kulturen dieser Patienten erreicht; 95 % der mit Tobramycin behandelten Patienten erreichten das 25-Fache der höchsten MHK. Selbst bei der Mehrzahl derjenigen Patienten, deren Kulturen MHK-Werte oberhalb der parenteralen Empfindlichkeitsgrenze aufweisen, wird ein klinischer Nutzen erreicht.

Empfindlichkeit
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 mit Tobramycin, 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's < 128 µg/ml aufwiesen, zeigten infolge der Behandlung mit Tobramycin eine verbesserte Lungenfunktion. Bei Patienten mit einer MHK ≥ 128 µg/ml im *P.-aeruginosa*-Isolat zu Beginn der Studie ist ein klinisches Ansprechen weniger wahrscheinlich. Dennoch zeigten in den placebokontrollierten Studien 7 von 13 Patienten (54 %), deren Isolate während der Anwendung von Tobramycin- MHK's von ≥ 128 µg/ml aufwiesen, eine Verbesserung der Lungenfunktion.

Über die Gesamtdauer der Anschlussstudien von 96 Wochen nahm die Tobramycin- $MHK_{50}$ für *P. aeruginosa* von 1 auf 2 µg/ml und die $MHK_{90}$ von 8 auf 32 µg/ml zu.

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten und/oder Erfahrungen aus klinischen Studien kann von den Keimen, die mit einer Lungeninfektion bei Mukoviszidose assoziiert sind, folgende Reaktion auf die Behandlung mit Tobramycin erwartet werden:

| | |
|---|---|
| Empfindlich | *Pseudomonas aeruginosa*<br>*Haemophilus influenzae*<br>*Staphylococcus aureus* |
| Nicht empfindlich | *Burkholderia cepacia*<br>*Stenotrophomonas maltophilia*<br>*Alcaligenes xylosoxidans* |

Die Behandlung mit dem Tobramycin-Regime führte in klinischen Studien zu einem geringen, jedoch eindeutigen Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen für Tobramycin, Amikacin und Gentamicin in den getesteten *P.-aeruginosa*-Isolaten. Jeder zusätzliche Behandlungszeitraum von 6 Monaten resultierte in zusätzlichen Anstiegen in ähnlicher Größenordnung, wie sie auch in den 6 Monaten der kontrollierten Studien beobachtet worden waren. Der bei *P. aeruginosa* von chronisch infizierten Mukoviszidose-Patienten vorwiegend beobachtete Resistenzmechanismus ist die Impermeabilität, definiert durch ein generelles Fehlen der Empfindlichkeit gegenüber allen Aminoglykosiden. Von Mukoviszidose-Patienten isolierte *Pseudomonas-aeruginosa*-Stämme zeigten ebenfalls den Mechanismus der adaptiven Aminoglykosid-Resistenz, gekennzeichnet durch eine Reversion zur Empfindlichkeit bei Absetzen des Antibiotikums.

Weitere Informationen
Es fehlen Hinweise darüber, ob Patienten, die bis zu 18 Monaten mit Tobramycin behandelt wurden, mit einem höheren Risiko einhergehen, sich mit *B. cepacia, S. maltophilia, A. xylosoxidans* zu infizieren, als Patienten, die nicht mit Tobramycin behandelt wurden. Aspergillus-Keime wurden häufiger bei mit Tobramycin behandelten Patienten im Sputum entdeckt, jedoch trat eine klinische Folgeerkrankung wie die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) selten und in der gleichen Häufigkeit wie in der Kontrollgruppe auf.

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit 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 Zielparameter 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.

In einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie wurden 51 Patienten im Alter von 3 Monaten bis unter 7 Jahren mit einer gesicherten Diagnose einer zystischen Fibrose sowie einer frühen *P.-aeruginosa*-Besiedlung (definiert entweder als erste positive Kultur überhaupt oder als erste positive Kultur nach mindestens einem Jahr an negativen Kulturen) mit Tobramycin oder mit Placebo behandelt. Beide Präparate wurden zweimal täglich für 28 Tage mit Hilfe eines Verneblers (PARI LC Plus®) inhaliert. Ausgeschlossen waren Patienten, die bereits im Vorjahr mit einer Anti-Pseudomonas-Therapie behandelt wurden. Insgesamt wurden 26 Patienten randomisiert, um Tobramycin zu erhalten, und 25 Patienten um Placebo zu erhalten. Der primäre Endpunkt basierte auf dem Anteil an Patienten, die keine P.-aeruginosa-Besiedlung mehr zeigten, ermittelt durch Sputum/Rachenabstrich-Kulturen nach Abschluss einer 28-tägigen Behandlungsperiode. Bei der Tobramycin-Gruppe belief sich dieser Anteil auf 84,6 % (22 von 26 Patienten), bei der Placebo-Gruppe auf 24 % (6 von 25 Patienten) ($p < 0,001$). Die Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei Kindern < 7 Jahren stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tobramycin überein.

Die Anwendung von Tobramycin ist bei Kindern < 6 Jahren nicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung).

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 $FEV_1$-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 $FEV_1$-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 Regressionsmodel 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 resultiert voraussichtlich aus der pulmonalen Resorption des Dosisanteils, der in die Lungen gelangt, da Tobramycin 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 1237 µg/g (Bereich: 35 bis 7414 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 1154 µg/g (Bereich: 39 bis 8085 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:
Bei Mukoviszidose-Patienten betrug die mittlere Serumkonzentration von Tobramycin eine Stunde nach Inhalation einer Tobramycin-Einzeldosis von 300 mg 0,95 µg/ml; der Konzentrationsbereich war nicht messbar bis 3,62 µg/ml. Nach 20-wöchiger Behandlung mit Tobramycin entsprechend dem Dosierungsschema lag die mittlere Tobramycin-Konzentration im Serum 1 Stunde nach Verabreichung bei 1,05 µg/ml. (Konzentrationsbereich: Nicht messbar 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 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 durch Inhalation verabreichtem Tobramycin wurde nicht untersucht.
Nach intravenöser Gabe wird Tobramycin hauptsächlich 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. Tobramycin, das nach Verabreichung nicht resorbiert wurde, wird wahrscheinlich primär über expektoriertes Sputum ausgeschieden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit beim Menschen zeigen auf Grundlage von Studien zur pharmakologischen Sicherheit, wiederholter Dosisgabe, Genotoxizität oder Reproduktionstoxizität, dass die Hauptgefährdung in der Nephrotoxizität und Ototoxizität besteht. Zielorgane der Toxizität waren in wiederholten Dosis-Toxizitätsstudien die Nieren und vestibuläre/cochleäre Funktionen. Im Allgemeinen trat Toxizität jedoch erst bei einem systemischen Tobramycin-Spiegel auf, dessen Höhe durch Inhalation bei der empfohlenen Dosierung nicht erreichbar 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.

Zur Reproduktionstoxikologie von inhaliertem Tobramycin wurden keine Studien durchgeführt. Subkutane Verabreichung von Tobramycin in Dosen von 100 mg/kg/Tag bei Ratten und der maximal tolerierten Dosis von 20 mg/kg/Tag bei Kaninchen während der Organogenese wirkten jedoch nicht teratogen. Teratogenität konnte für höhere parenterale Dosen (40 mg/kg/Tag oder höher) 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 der Grundlage der verfügbaren Daten aus Tierversuchen kann das Risiko von Toxizität (z.B. Ototoxizität) durch pränatale Expositionsmengen 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 für Injektionszwecke
Schwefelsäure (E513) (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (E524) (zur pH-Einstellung)
Stickstoff (E941)

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Zum einmaligen Gebrauch. Der gesamte Inhalt der Ampulle sollte sofort nach Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Der verbleibende Rest ist zu entsorgen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank, oder wenn eine Kühlung nicht möglich ist, können die (intakten oder geöffneten) Tobramycin SUN-Beutel für bis zu 28 Tage bei Temperaturen von bis zu 25 °C gelagert werden.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tobramycin SUN 300 mg Lösung für einen Vernebler ist in gebrauchsfertigen Ampullen aus LDPE, die 5 ml Lösung für einen Vernebler enthalten, erhältlich. Die Ampullen sind in Folienbeuteln verpackt und jeder Folienbeutel enthält 4 Ampullen, was 2 Behandlungstagen entspricht.

Packungen mit 56, 112 oder 168 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Der gesamte Inhalt der Ampulle sollte sofort nach dem Öffnen verbraucht und nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden. Geöffnete Ampullen sollten niemals zur Weiterverwendung gelagert werden.

Die Tobramycin SUN Lösung ist normalerweise farblos bis leicht gelblich, jedoch kann dies variieren und manchmal kann es auch eine dunklere Gelbfärbung annehmen. Eine Farbveränderung bewirkt jedoch keinerlei Verlust in der Wirksamkeit, wenn das Arzneimittel wie empfohlen gelagert wurde.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

95878.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.03.2017
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12.11.2021

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V03-00