

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tobramycin Aristo 300 mg/5 ml 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, gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tobramycin Aristo wird angewendet bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren zur Langzeitbehandlung von chronischer Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa*.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Erwachsene und Kinder beträgt eine Ampulle zweimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen. Der Abstand zwischen den Anwendungen sollte möglichst genau 12 Stunden und nicht weniger als 6 Stunden betragen. Nach 28 Behandlungstagen sollten die Patienten die Behandlung mit Tobramycin Aristo 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 zweimal täglich eine Ampulle Tobramycin Aristo (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 aufrecht erhalten blieb.

Siehe Tabelle

Sicherheit und Wirksamkeit bei der Langzeitbehandlung von chronischen *Pseudomonas aeruginosa*-bedingten Lungeninfek-

tionen 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 (FEV₁) <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 Aristo sollte so lange fortgeführt werden, wie der Patient nach ärztlicher Einschätzung aus dem Einschluss von Tobramycin Aristo 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 (≥ 65 Jahre)

Es liegen keine ausreichenden Daten zu dieser Patientengruppe vor, sodass 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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tobramycin bei Kindern unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Derzeit verfügbare Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Empfehlung zur Dosierung 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 wiederverwendbarer „PARI LC PLUS Handvernebler“ mit geeignetem Kompressor 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 Aristo 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

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Aminoglykoside oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeine Warnhinweise

Für Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Tobramycin Aristo 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 enthält, 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

Dosierungsschema in kontrollierten klinischen Studien

| Zyklus 1 | | Zyklus 2 | | Zyklus 3 | |
|---|------------------|---|------------------|---|------------------|
| 28 Tage | 28 Tage | 28 Tage | 28 Tage | 28 Tage | 28 Tage |
| Tobramycin 300 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie | Standardtherapie | Tobramycin 300 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie | Standardtherapie | Tobramycin 300 mg zweimal täglich zusätzlich zur Standardtherapie | Standardtherapie |

Wirkstoffe 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 Aristo-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 (FEV₁) 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 Aristo abgesetzt werden. Bronchospasmen sollten wie medizinisch angezeigt behandelt werden.

Neuromuskuläre Störungen

Tobramycin Aristo 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 potentiellen Curare-ähnlichen 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 inhalativem Tobramycin keine Hinweise auf Nephrotoxizität beobachtet. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung sollte das Arzneimittel mit Vorsicht eingesetzt werden und 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 Aristo-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 Gleichgewicht als auch die Gehörfunktion betreffende Ototoxizität berichtet worden. Vestibuläre Toxizität kann sich durch Benommenheit, Ataxie oder Schwindelanfälle äußern.

In kontrollierten klinischen Studien mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler trat

keine anhand von Beschwerden über Hörverlust oder im Hörtest festgestellte Ototoxizität auf. In offenen Studien und nach Erkenntnissen seit Markteinführung 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“.

Bei Patienten mit mitochondrialen DNA-Mutationen (insbesondere der Nukleotid-1555-A- zu-G-Substitution im 12S-rRNA-Gen) besteht ein erhöhtes Risiko für Ototoxizität, selbst, wenn die Aminoglykosid-Serumspiegel während der Behandlung innerhalb des empfohlenen Bereichs liegen. Bei diesen Patienten sollten alternative Behandlungsoptionen in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit auffälliger Familienanamnese mütterlicherseits bezüglich entsprechender Mutationen oder Aminoglykosid-induzierter Taubheit sollten alternative Behandlungen oder Gentests vor der Anwendung in Erwägung gezogen werden.

Hämoptysis

Die Inhalation von Lösungen kann einen Hustenreflex auslösen. Der Einsatz von Tobramycin Aristo 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 Lösung zeigten manche Patienten eine Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration (MIC) 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 verab-

reichtem Tobramycin als resistent erweisen (siehe Abschnitt 5.1).

Tobramycin Aristo enthält Natrium

Tobramycin Aristo enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 5-ml-Ampulle, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Tobramycin wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

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

Gleichzeitiger und/oder sequentieller Gebrauch von Tobramycin Aristo mit anderen Arzneimitteln, die neurotoxisches, nephrotoxisches oder ototoxisches Potential besitzen, sollte vermieden werden. Einige Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden durch Veränderung der antibiotischen Serum- und Gewebkonzentrationen verstärken. Tobramycin Aristo sollte nicht gleichzeitig mit Ethacrynsäure, Furosemid, Harnstoff oder intravenösem 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 Aristo sollte nicht während der Schwangerschaft oder der Stillzeit angewendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die Risiken für den Fetus bzw. Säugling.

Schwangerschaft

Aussagekräftige Daten über den inhalativen Einsatz von Tobramycin bei Schwangeren liegen nicht vor. Studien an Tieren ergaben keine Hinweise auf eine fruchtschädigende Wirkung von Tobramycin (siehe Abschnitt 5.3). Wenn hohe systemische Konzentrationen von Tobramycin bei Schwangeren erreicht werden, kann der Fetus Schaden nehmen (z. B. kongenitale Taubheit). Wenn Tobramycin Aristo während der Schwangerschaft eingesetzt wird oder die Patientin während der Behandlung mit Tobramycin schwanger wird, sollte sie über die potentielle Gefahr für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Systemisches Tobramycin tritt in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Tobramycin Aristo Serumkonzentrationen bewirkt, die hoch genug sind, um Tobramycin in der Muttermilch

nachzuweisen. Wegen des Ototoxizitäts- und Nephrotoxizitätspotentials von Tobramycin bei Kindern sollte eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu beenden oder die Tobramycin Aristo-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 unerwünschten Reaktionen des Arzneimittels ist es unwahrscheinlich, dass inhalatives 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, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien wurden mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler durchgeführt. 520 Patienten mit zystischer Fibrose im Alter von 6 bis 63 Jahren nahmen an diesen teil.

Die am häufigsten ($\geq 10\%$) berichteten Nebenwirkungen in den placebokontrollierten Studien mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 unerwünschte Wirkungen bei mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler behandelten Patienten signifikant häufiger auf (12,8 % Tobramycin Lösung für einen Vernebler gegenüber 6,5 % Kontrollgruppe Placebo und 3,1 % Tobramycin Lösung für einen Vernebler gegenüber 0 % Kontrollgruppe Placebo). Diese Episoden von Tinnitus waren vorübergehend, verschwanden ohne Absetzen der Therapie mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler und waren nicht mit einem permanenten Hörverlust im Hörtest assoziiert. Das Risiko von Tinnitus stieg mit wiederholten Zyklen der Therapie mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler nicht an (siehe Abschnitt 4.4 „Ototoxizität“).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

In den Verumgruppen der 24-wöchigen, placebokontrollierten Studien und ihren open-label Anschlussstudien beendeten 313, 264 bzw. 120 Patienten die Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler nach 48, 72 bzw. 96 Wochen.

Tabelle 1 listet die Inzidenzen von therapiebedingten Nebenwirkungen gemäß den folgenden Kriterien: berichtete Inzidenz von $\geq 2\%$ für Patienten, die Tobramycin Lösung

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 Knochenkrankungen | |
| Myalgie | Häufig |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Unwohlsein | Häufig |
| Untersuchungen | |
| Verschlechterte Lungenfunktionsprüfung | Sehr häufig |

für einen Vernebler erhielten, Auftreten im Arm der Tobramycin Lösung für einen Vernebler mit einer höheren Rate als im Placebo-Arm und bei $\geq 1\%$ der Patienten als arzneimittelbedingt eingestuft.

Nebenwirkungen aus klinischen Prüfungen sind nach MedDRA-Organsystemklassen geordnet aufgeführt. Innerhalb jeder Organsystemklasse 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 ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); sehr selten ($< 1/10\ 000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), isolierte Meldungen wurden berücksichtigt.

Mit zunehmender Dauer der Exposition gegenüber Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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-Organsystemklassen mit einer Zunahme der Exposition gegenüber Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 Medikamentenexposition 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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Hypersensitivität, Pruritus, Urtikaria, Hautausschlag

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 oralen Einnahme von Tobramycin Aristo ist eine toxische Wirkung unwahrscheinlich, da Tobramycin aus dem intakten Gastrointestinaltrakt schlecht absorbiert wird.

Im Fall einer ungewollten intravenösen Gabe von Tobramycin Aristo 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 Aristo 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 Aristo 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 Zellohülle 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 (MIC) liegen. In kontrollierten klinischen Studien wurden bei 97 % der mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler behandelten Patienten im Sputum Konzentrationen in Höhe des Zehnfachen der MIC der *P. aeruginosa*-Kulturen dieser Patienten erreicht; 95 % der mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler behandelten Patienten erreichten das 25-Fache der höchsten MIC. Selbst bei der Mehrzahl derjenigen Patienten, deren Kulturen MIC-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 Lösung für einen Vernebler, dass ein mikrobiologisches Gutachten, das auf eine *In-vitro*-Resistenz gegenüber dem Arzneimittel hinweist, nicht notwendigerweise einen klini-

schen Nutzen für den Patienten ausschließen kann.

Die meisten Patienten, die zu Beginn der Studie *P. aeruginosa*-Isolate mit Tobramycin-MICs < 128 µg/ml aufwiesen, zeigten infolge der Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler eine verbesserte Lungenfunktion. Bei Patienten mit einer MIC ≥ 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-MICs von ≥ 128 µg/ml aufwiesen, eine Verbesserung der Lungenfunktion. Über die Gesamtdauer der Anschlussstudien von 96 Wochen nahm die Tobramycin-MIC₅₀ für *P. aeruginosa* von 1 auf 2 µg/ml und die MIC₉₀ von 8 auf 32 µg/ml zu.

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 Lösung für einen Vernebler erwartet werden:

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

Die Behandlung mit dem Tobramycin Lösung für einen Vernebler-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 Monate mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler behandelt wurden, mit einem höheren Risiko einhergehen, sich mit *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xylosoxidans* zu infizieren, als Patienten, die nicht mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler behandelt wurden. *Aspergillus*-Keime wurden häufiger bei mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern unter 6 Jahren vor.

In einer offenen, nicht-kontrollierten Studie wurden 88 Mukoviszidose-Patienten (37 Patienten im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren, 41 Patienten im Alter zwischen 6 und 18 Jahren, 10 Patienten älter als 18 Jahre) mit einer frühen (nicht-chronischen) *Pseudomonas aeruginosa*-Infektion 28 Tage mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 Lösung für einen Vernebler 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 300 mg/5 ml 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 FEV₁-

Basiswert zwischen 25 % und 75 % ihres prognostizierten Normalwertes aufwiesen. Patienten, die jünger als 6 Jahre waren, die einen Kreatinin-Ausgangswert von >2 mg/dl aufwiesen oder in deren Sputum *Burkholderia cepacia* isoliert werden konnte, wurden von den Studien ausgeschlossen. In den klinischen Studien erhielten 258 Patienten eine ambulante Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler, dabei wurde ein tragbarer PARI LC PLUS wieder verwendbarer Vernebler mit einem DeVilbiss Pulmo-Aide Kompressor verwendet.

In jeder Studie erfuhren die mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion sowie eine signifikante Reduktion der Anzahl der *P. aeruginosa* koloniebildenden Einheiten (CFU = colony forming units) im Sputum während der aktiven Behandlungsphasen. Der mittlere FEV₁-Wert blieb während der 28-tägigen Behandlungspausen über dem Basiswert, ging in der Regel aber zurück. Die Bakteriendichte im Sputum ging während der Behandlungspausen auf den Ausgangswert zurück. Die Reduktion der Bakteriendichte im Sputum nahm mit jedem Behandlungszyklus ab. Patienten, die mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 Lösung für einen Vernebler nach 48, 72 bzw. 96 Wochen. Der Anteil eines Rückgangs der Lungenfunktion war nach Initiierung der Tobramycin Lösung für einen Vernebler-Therapie signifikant geringer als bei den Patienten, die während des doppelt-verblindeten, randomisierten Behandlungszeitraums Placebo erhielten. Die geschätzte Steigung im Regressionsmodell betrug für die Abnahme der Lungenfunktion –6,52 % während der verblindeten Behandlung mit Placebo und –2,53 % während der Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler (p=0,0001).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tobramycin ist ein kationisches polares Molekül, das die Membran von Epithelien nicht leicht überwindet. Die systemische Verfügbarkeit von Tobramycin nach der Inhalation von Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 Lösung für einen Vernebler 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 Lösung für

einen Vernebler betrug die durchschnittliche Tobramycin-Konzentration im Sputum 1 237 µg/g (Bereich: 35 bis 7 414 µg/g). Tobramycin akkumuliert nicht im Sputum; nach 20-wöchiger Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler entsprechend dem Dosierungsschema lag die durchschnittliche Tobramycin-Konzentration im Sputum 10 Minuten nach Inhalation bei 1 154 µg/g (Bereich: 39 bis 8 085 µg/g). Es wurde eine hohe Variabilität der Tobramycin-Konzentrationen im Sputum beobachtet. Zwei Stunden nach Inhalation fielen die Sputumkonzentrationen auf etwa 14 % der 10 Minuten nach Inhalation gemessenen Tobramycin-Spiegel ab.

Serumkonzentrationen

Bei Mukoviszidose-Patienten betrug die mittlere Serumkonzentration von Tobramycin eine Stunde nach Inhalation einer Einzeldosis von 300 mg Tobramycin Lösung für einen Vernebler 0,95 µg/ml; der Konzentrationsbereich war nicht messbar bis 3,62 µg/ml. Nach 20-wöchiger Behandlung mit Tobramycin Lösung für einen Vernebler 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 Lösung für einen Vernebler verbleibt das Tobramycin primär konzentriert in den Atemwegen. Weniger als 10 % des Tobramycins werden an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

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

Elimination

Die Elimination von 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 Lösung für einen Vernebler 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-Stickstoffwert (BUN) von 40 mg/dl oder mehr nicht in klinische Studien aufgenommen wurden.

Tobramycin, das nach Verabreichung von Tobramycin Lösung für einen Vernebler nicht absorbiert wurde, wird wahrscheinlich primär über expektoriertes Sputum ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten zur Sicherheit beim Menschen zeigen auf der 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 Potential.

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 Reproduktionsstudien 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 (E 513) (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Studien zur Kompatibilität vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln im Vernebler gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Zum einmaligen Gebrauch. Der gesamte Inhalt der Ampulle sollte sofort nach Öffnen verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6). Entsorgen Sie den verbleibenden Rest.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

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

Tobramycin Aristo-Lösung ist normalerweise gelblich, eine Farbveränderung bewirkt

Tobramycin Aristo 300 mg/5 ml Lösung für einen Vernebler

jedoch keinerlei Veränderung in der Wirksamkeit, wenn das Produkt wie empfohlen gelagert wurde.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tobramycin Aristo wird in 5-ml-Einzeldosis-Ampullen aus Polyethylen niedriger Dichte geliefert. Eine Packung enthält 56 Ampullen in 8 versiegelten Folienbeuteln. Jeder Folienbeutel enthält 7 Ampullen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Tobramycin Aristo, als Einmaldosis, ist eine sterile, nicht-pyrogene wässrige Lösung zur einmaligen Anwendung. Da Konservierungsmittelfrei, sollte der Inhalt der gesamten Ampulle sofort nach Öffnen verbraucht werden und unbenutzte Lösung nicht weiter verwendet werden. Geöffnete Ampullen sollten nicht zur Weiterverwendung gelagert werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: +49 30 71094-4200
Fax: +49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2201030.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. September 2019

10. STAND DER INFORMATION

09/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin