Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung enthält 3 mg Tobramycin.
1 Flasche mit 80 ml enthält 240 mg Tobramycin.
1 Flasche mit 120 ml enthält 360 mg Tobramycin.

Sonstiger Bestandteil:

1 Flasche mit 80 ml enthält 283 mg Natrium (als Chlorid).
1 Flasche mit 120 ml enthält 425 mg Natrium (als Chlorid).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung.
Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von schweren Infektionen durch tobramycinempfindliche Bakterien (siehe Abschnitt 5.1), wenn weniger toxische antimikrobielle Wirkstoffe nicht wirksam sind. Unter diesen Voraussetzungen können Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung oder Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung eingesetzt werden für:

- Nosokomiale Infektionen der unteren Atemwege einschließlich schwerer Pneumonie
- Exazerbation von unteren Atemwegsinfektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
- Komplizierte und rezidivierende Harnwegsinfektionen
- Intraabdominelle Infektionen
- Infektionen von Haut und Weichteilgewebe, einschließlich schwerer Verbrennungen

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung oder Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung wird in der Regel im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt, in erster Linie zusammen mit einem Betalactam-Antibiotikum oder mit einem gegen anaerobe Bakterien wirksamen Antibiotikum vor allem bei lebensbedrohlichen Infektionen aufgrund unbekannter bakterieller Erreger, bei anaerob-aeroben Mischinfektionen, bei systemischen Pseudomonas-Infektionen und bei immungeschwächten, hauptsächlich neutropenischen Patienten mit geringer Widerstandskraft.
Die allgemein anerkannten Richtlinien für den angemessenen Gebrauch von antibakteriellen Wirkstoffen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Erwachsene und Jugendliche (12 bis 17 Jahre)
Schwere Infektionen:
3 mg/kg Körpergewicht pro Tag als tägliche Einmaldosis oder gleichmäßig aufgeteilt in Dosen von jeweils 1 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden.

Lebensbedrohliche Infektionen:

Bis zu 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag als tägliche Einmaldosis oder gleichmäßig aufgeteilt in Dosen von jeweils 1,66 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden (fallweise 1,25 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden). Sobald klinisch angezeigt, ist die Dosis zu reduzieren.

Zystische Fibrose:

Bei Patienten mit zystischer Fibrose kann die Pharmakokinetik von Tobramycin verändert sein und es kann notwendig sein, die Dosis auf 8 - 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag in gleich aufgeteilten Dosen zu erhöhen, um therapeutische Serumspiegel zu erreichen. Wegen der großen interindividuellen Variabilität sollten die Tobramycin-Serumspiegel überwacht werden.

Tägliche Infusionsvolumina bei Erwachsenen mit normaler Nierenfunktion

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung:

Dosis pro kg KG/ Tag	Körper-gewicht	Gesamt-Infusionsvolumen pro Tag					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		150 ml	180 ml	210 ml	240 ml	270 ml	300 ml
3,5 mg		175 ml	210 ml	245 ml	280 ml	315 ml	350 ml
4,0 mg		200 ml	240 ml	280 ml	320 ml	360 ml	400 ml
4,5 mg		225 ml	270 ml	315 ml	360 ml	405 ml	450 ml
5,0 mg		250 ml	300 ml	350 ml	400 ml	450 ml	500 ml
5,5 mg		275 ml	330 ml	385 ml	440 ml	495 ml	550 ml
6,0 mg		300 ml	360 ml	420 ml	480 ml	540 ml	600 ml
6,5 mg		325 ml	390 ml	455 ml	520 ml	585 ml	650 ml
7,0 mg		350 ml	420 ml	490 ml	560 ml	630 ml	700 ml

7,5 mg	375 ml	450 ml	525 ml	600 ml	675 ml	750 ml
8,0 mg	400 ml	480 ml	560 ml	640 ml	720 ml	800 ml
8,5 mg	425 ml	510 ml	595 ml	680 ml	765 ml	850 ml
9,0 mg	450 ml	540 ml	630 ml	720 ml	805 ml	900 ml
9,5 mg	475 ml	570 ml	665 ml	760 ml	850 ml	950 ml
10,0 mg	500 ml	600 ml	700 ml	800 ml	895 ml	1000 ml

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung:

Dosis pro Kg KG/ Tag	Körper-gewicht	Gesamt-Infusionsvolumen pro Tag					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		50 ml	60 ml	70 ml	80 ml	90 ml	100 ml
3,5 mg		58 ml	70 ml	82 ml	93 ml	105 ml	117 ml
4,0 mg		67 ml	80 ml	93 ml	107 ml	120 ml	133 ml
4,5 mg		75 ml	90 ml	105 ml	120 ml	135 ml	150 ml
5,0 mg		83 ml	100 ml	117 ml	133 ml	150 ml	167 ml
5,5 mg		92 ml	110 ml	128 ml	147 ml	165 ml	183 ml
6,0 mg		100 ml	120 ml	140 ml	160 ml	180 ml	200 ml
6,5 mg		108 ml	130 ml	152 ml	173 ml	195 ml	217 ml
7,0 mg		117 ml	140 ml	163 ml	187 ml	210 ml	233 ml
7,5 mg		125 ml	150 ml	175 ml	200 ml	225 ml	250 ml
8,0 mg		133 ml	160 ml	187 ml	213 ml	240 ml	267 ml
8,5 mg		141 ml	170 ml	199 ml	226 ml	255 ml	284 ml
9,0 mg		149 ml	180 ml	211 ml	239 ml	270 ml	301 ml
9,5 mg		157 ml	190 ml	223 ml	252 ml	285 ml	318 ml
10,0 mg		165 ml	200 ml	235 ml	265 ml	300 ml	335 ml

Kinder und Jugendliche (älter als eine Woche)

6 – 7,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag als tägliche Einmaldosis oder 2 - 2,5 mg/kg Körpergewicht alle 8 Stunden, oder fallweise 1,5 - 1,9 mg/kg Körpergewicht alle 6 Stunden.

Die zu verabreichende Dosis und die anzuwendende Flaschengröße hängen vom Gewicht des Patienten ab. Das zu verabreichende Volumen darf nicht mehr als die ermittelte Dosis betragen. Es muss unbedingt darauf geachtet werden, dass dem Patienten die richtige Menge verabreicht wird. Um Überdosierungen zu vermeiden, sollte die berechnete Dosis vor der Verabreichung aus dem Behältnis entnommen werden. Alternativ könnte das nicht benötigte Volumen vor der Verabreichung der berechneten Dosis aus der Flasche entfernt werden.

Weitere Dosierungsempfehlungen

Eine exakte Dosierung ist gewährleistet, wenn Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung oder Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung mittels einer Infusionspumpe gegeben wird.

Tägliche Einmaldosierung

Es wird empfohlen, Tobramycin 1 mg/ml oder 3 mg/ml einmal täglich zu geben, außer bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr (z. B. bei Neutropenie), schwerem Nierenversagen, aktuellen Anzeichen für oder anamnestisch bekannter Hörminderung oder Störung der Vestibularfunktion, Aszites, bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen (mehr als 20 % der Haut), sowie in der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit normaler Nierenfunktion sollten 5 mg/kg Körpergewicht pro Dosis einmal täglich erhalten. Üblicherweise wird Tobramycin in gleich geteilten Dosen alle 8 Stunden gegeben.

Experimentelle und klinische Studien zeigen jedoch, dass eine einmal tägliche Anwendung, verglichen mit mehrmaligen Gaben pro Tag, im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit Vorteile aufweist.

Tobramycin hat einen lang anhaltenden postantibiotischen Effekt (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzlich wurde gezeigt, dass seine bakterizide Wirkung konzentrationsabhängig ist. Neuere in-vitro- und in-vivo-Studien zeigen, dass der Übertritt von Aminoglykosiden in den renalen Kortex und das Innenohr bei relativ niedrigen Serumspiegeln gesättigt ist und daher bei höheren

Serum-Spitzenkonzentrationen von Tobramycin (nach täglicher Einmaldosierung) weniger Aminoglykosid in den Nieren und im Innenohr gespeichert wird als bei der konventionellen mehrmals täglichen Gabe. Auch bei einer Kombinationstherapie (z. B. mit einem normal dosierten

Betalactam-Antibiotikum) ist es möglich, die gesamte Tagesdosis als Einmaldosis zu geben.

Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Nach einer Initialdosis von 1 mg/kg muss die Dosierung angepasst werden, entweder durch Reduzierung der alle 8 Stunden angewendeten Dosis (Muster 1) oder durch Verlängerung des Abstands zwischen den normalen Dosen (Muster 2, siehe Tabelle unten). Wenn die Tobramycin- Serumkonzentrationen nicht direkt gemessen werden können, muss die Dosisanpassung als Funktion der Serumcreatinin-Konzentration oder der Creatinin-Clearance ermittelt werden, wobei vorausgesetzt sein muss, dass diese Parameter und die

Halbwertzeit von Tobramycin gut korrelieren.
Für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Erhaltungsdosis entsprechend ihrer Nierenfunktion nach dem folgenden Schema angepasst werden:

Erhaltungstherapie nach einer Initialdosis von 1 mg/kg (*), als Funktion der Nierenleistung und des Körpergewichtes des Patienten:

Nierenfunktion			Muster 1 Angepasste Dosen, gegeben in 8-Stunden Intervallen		Muster 2 Fixe Dosen, gegeben in angepassten Intervallen	
Harnstoff-Stickstoff mg/100 ml	Serum-Creatinin mg/100 ml	Creatinin-Clearance ml/min**	Körpergewicht 50 – 60 kg	60 – 80 kg	Gewicht/Dosis 50 – 60 kg: 60 mg	60 – 80 kg: 80 mg
Normal ≤ 20	≤ 1,3	≥ 70	60 mg	80 mg	alle 8 h	
21 - 34	1,4 - 1,9	69 - 40	30 – 60 mg	50 – 80 mg	alle 12 h	
35 - 49	2,0 - 3,3	39 - 20	20 - 25 mg	30 – 45 mg	alle 18 h	
50 - 65	3,4 - 5,3	19 - 10	10 – 18 mg	15 – 24 mg	alle 24 h	
66 - 74	5,4 - 7,5	9 - 5	5 – 9 mg	7 – 12 mg	alle 36 h	
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4	2,5 - 4,5 mg	3,5 – 6 mg	alle 48 h	

(*) Bei lebensbedrohlichen Infektionen können Dosen gegeben werden, die 50 % höher sind als die empfohlenen Dosen. Sobald sich der Zustand des Patienten gebessert hat, sollte auf die normale Dosis reduziert werden.
(**) Zur Berechnung der Creatinin-Clearance ist eine stabile Nierenfunktion, d.h. ein stabiler Blut-Harnstoffspiegel, erforderlich.
Eine alternative Methode zur Berechnung reduzierter Dosen bei Anwendung in 8-stündlichen Intervallen (bei Patienten mit einem stabilen und bekannten Serum-Creatininspiegel) besteht darin, die normale empfohlene Dosis durch die spezifische Creatininkonzentration (mg/100 ml) des Patienten zu dividieren. Für die Ermittlung der Dosierungshäufigkeit in Stunden genügt es im Allgemeinen, die Serum-Creatininkonzentration (mg/100 ml) des Patienten mit 6 zu multiplizieren.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion, bei einer Langzeit- und Hochdosistherapie, bei Säuglingen und Kleinkindern und bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren für toxische Reaktionen sollte die Dosis durch Messung der Tobramycin-Serumkonzentration kontrolliert und, wenn nötig, angepasst werden.
Die maximale Serumkonzentration sollte zwischen 4 und 10 Mikrogramm/ml und die minimale Konzentration vor Gabe der nächsten Dosis unter 2 Mikrogramm/ml liegen, damit toxische Nebenwirkungen vermieden werden.
Hämodialyse: Nach jeder Dialysesitzung muss die Dosis individuell je nach Tobramycin-Serumkonzentration angepasst werden. Die üblicherweise empfohlene Tobramycin-Dosis nach Hämodialyse ist eine Dosis, die der halben Aufsättigungsdosis entspricht.
Ältere Patienten benötigen zum Erreichen therapeutischer Plasmakonzentrationen möglicherweise niedrigere Erhaltungsdosen als jüngere Erwachsene.
Übergewicht:
Die angemessene Tagesdosis kann berechnet werden, indem zu dem geschätzten Idealgewicht des Patienten 40 % des Übergewichts addiert werden.
Behandlungsdauer
Die übliche Behandlungsdauer beträgt 7 bis 10 Tage. Bei refraktären oder komplizierten Infektionen kann eine Langzeittherapie notwendig sein. Es ist ratsam, die Nieren-, Hör- und Gleichgewichts- funktion des Patienten zu überwachen, da die Wahrscheinlichkeit einer Nephro- oder Neurotoxizität zunimmt, wenn die Behandlung länger als 10 Tage andauert.
Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung
Tobramycin 1 mg/ml Infusionslösung oder Tobramycin 3 mg/ml Infusionslösung ist ausschließlich durch eine intravenöse Infusion zu verabreichen. Die bevorzugte Zeitspanne beträgt 30 Minuten, kann aber bis zu 60 Minuten betragen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aufgrund des nephrotoxischen und ototoxischen Potentials von Aminoglykosiden müssen die Patienten während der Behandlung klinisch engmaschig überwacht werden. Bei Patienten, die bereits eine Beeinträchtigung des achten Hirnnervs aufweisen (z. B. Innenohrschwerhörigkeit oder Störungen der Vestibularfunktion), sollte Tobramycin nur bei lebensbedrohlichen Infektionen angewendet werden. Es wird empfohlen, bei Patienten,

die alt genug sind, um bei ihnen serielle Audiogramme anzufertigen, diese Untersuchung nach Möglichkeit durchzuführen, vor allem bei Hochrisikopatienten. Wesentlich ist die Überwachung der Nierenfunktion und der Funktion des achten Hirnnervs, wenn eine eingeschränkte Nierenfunktion erwiesen ist oder ein entsprechender Verdacht besteht, sowie bei solchen Patienten, deren Nierenfunktion anfangs normal war, die während der Behandlung aber Zeichen einer eingeschränkten Nierenfunktion zeigen (siehe Abschnitt 4.8). Wann immer möglich, sollten während der Behandlung die Serumkonzentrationen von Tobramycin bestimmt werden. Eine engmaschige Kontrolle der Serumkonzentrationen ist besonders bei Patienten mit bekannter Beeinträchtigung der Nierenfunktion wichtig. Serumtalspiegel (am Ende jedes Dosierungsintervalls gemessen) über 2 Mikrogramm/ml können auf eine Akkumulation im Gewebe hindeuten und müssen vermieden werden, entweder durch eine Dosisreduktion oder durch eine Verlängerung des Dosierungsintervalls. Maximale Serumkonzentrationen (unmittelbar nach dem Abschluss der Infusion gemessen) über 12 Mikrogramm/ml über einen längeren Zeitraum (besonders bei mehrmals täglicher Gabe) können mit toxischen Wirkungen verbunden sein und sind zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).
Urin sollte auf eine erhöhte Ausscheidung von Eiweiß, Zellen und Zylindern untersucht werden. Serumcreatinin oder die Creatinin-Clearance sollten regelmäßig gemessen werden. Wenn möglich, wird empfohlen, bei Patienten, die alt genug sind, um bei ihnen serielle Audiogramme anzufertigen, diese Untersuchung nach Möglichkeit durchzuführen, vor allem bei Hochrisikopatienten. Überwacht werden müssen auch Calcium, Magnesium und Natrium im Serum.
Ein erhöhtes Risiko für toxische Wirkungen haben Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, ältere Patienten, dehydrierte Patienten und Patienten, die eine Hochdosis- oder Langzeitbehandlung oder wiederholte Therapiezyklen erhalten. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit vestibulären oder kochlearen Abnormalitäten (siehe Abschnitt 4.8). Eine gleichzeitige Verabreichung von Tobramycin mit sehr stark wirksamen Diuretika und generell mit allen ototoxisch oder nephrotoxisch wirkenden Substanzen ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Anzeichen von Nephrotoxizität oder Ototoxizität erfordern eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels.

Neuromuskuläre Störungen

Über neuromuskuläre Blockierung und Atemlähmung wurde bei Tieren berichtet, die das Mehrfache der empfohlenen Dosis erhalten hatten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass derartige Wirkungen beim Menschen auftreten, besonders, wenn das Arzneimittel Patienten gegeben wird, die Muskelrelaxantien, Anästhetika oder massive Blut-Transfusionen erhalten, deren Gerinnung mit Citrat gehemmt wurde. Wenn es zu einer neuromuskulären Blockade kommt, kann diese durch Gabe von Calciumsalzen aufgehoben werden. Wegen der neuromuskulär blockierenden Effekte sollten Aminoglykoside bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen, wie z. B. Parkinsonismus, mit Vorsicht angewendet werden (hinsichtlich Myasthenia gravis siehe Abschnitt 4.3).

Antibiotika-assoziierte Diarrhoe

Bei der Anwendung von Tobramycin wurde über Antibiotika-assoziierte Diarrhoe berichtet. Diese Diagnosen sollten bei jedem Patienten, der während oder innerhalb von zwei Monaten nach der Behandlung Durchfall entwickelt, in Betracht gezogen werden. Falls es während der Behandlung zu schwerem und/oder blutigem Durchfall kommt, sollte Tobramycin abgesetzt und eine entsprechende Behandlung eingeleitet werden. Peristaltikhemmer dürfen nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Patienten mit ausgedehnten Verbrennungen kann die Pharmakokinetik von Aminoglykosiden verändert sein, was zu verminderten Serumkonzentrationen führen kann. Es ist wichtig, die Serumkonzentrationen zu überwachen.
Es ist wichtig, dass Patienten, die mit Aminoglykosiden behandelt werden, während der Behandlung gut hydriert sind.
Aminoglykoside aus lokalen Spülungen oder Applikationen können in beträchtlichen Mengen über die Körperoberflächen absorbiert werden und Neurotoxizität und Nephrotoxizität verursachen. Dies ist bei gleichzeitiger systemischer Anwendung bei der Gesamtdosis zu berücksichtigen.

Kinder und Jugendliche

Tobramycin muss bei Frühgeborenen und Neugeborenen wegen der Unreife ihrer Nieren, die zu einer Verlängerung der Serumhalbwertzeit des Arzneimittels führt, mit Vorsicht angewendet werden.

Kreuzallergie/Kreuzresistenz

Kreuzallergie und Kreuzresistenz wurden bei Aminoglykosiden nachgewiesen.

Sonstige Bestandteile

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml enthält 0,15 mmol (oder 3,45 mg) Natrium in 1 ml und 12,3 mmol (oder 283 mg) Natrium in 80 ml.
Tobramycin B. Braun 3 mg/ml enthält 0,15 mmol (oder 3,45 mg) Natrium in 1 ml, 12,3 mmol (oder 283 mg) Natrium in 80 ml und 18,5 mmol (oder 425 mg) Natrium in 120 ml.
Dies ist bei Patienten unter natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.
Die Lösung ist isotonisch. Der Gehalt an Natrium und Chlorid in Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung oder Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung ist zu berücksichtigen, wenn die Gabe von Natrium und Chlorid klinisch nachteilig sein kann. Die Menge der infundierten Lösung ist bei der Berechnung der täglich intravenös zuzuführenden Flüssigkeiten zu berücksichtigen, besonders in der pädiatrischen Population.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Muskelrelaxantien und Ether/Citratblut (siehe Abschnitt 4.4)

Die neuromuskulär blockierenden Wirkungen von Aminoglykosiden werden durch Ether, Muskelrelaxantien oder große Mengen von Citratblut forciert. Eine eventuelle neuromuskuläre Blockade kann durch Anwendung von Calciumsalzen aufgehoben werden.

Methoxyfluran-Anästhesie

Aminoglykoside können die nephrotoxischen Wirkungen von Methoxyfluran verstärken. Bei gleichzeitiger Anwendung kann es zu schweren Nephropathien kommen. Der Anästhesist sollte vor dem chirurgischen Eingriff über die Anwendung von Aminoglykosiden in Kenntnis gesetzt werden.

Andere potentiell nephrotoxische oder ototoxische Substanzen (siehe Abschnitt 4.4)

Patienten, die gleichzeitig oder nacheinander potentiell ototoxische oder nephrotoxische Substanzen erhalten, z. B. Amphotericin B, Colistin, Ciclosporin, Tacrolimus, Cisplatin, Vancomycin, Polymyxin B, Aminoglykoside, Cephalotin, oder Schleifendiuretika wie z. B. Etacrynsäure oder Furosemid, sollten sorgfältig überwacht werden, weil ein erhöhtes Risiko für unerwünschte Wirkungen besteht.

Im Hinblick auf Cisplatin-haltige Arzneimittel ist zu bedenken, dass auch drei bis vier Wochen nach Anwendung dieser Substanzen die Nephrotoxizität von Tobramycin noch erhöht sein kann.

Antibiotika

Eine Kombinationstherapie mit geeigneten Antibiotika (z. B. Betalactame) kann zu einem Synergieeffekt führen. Tobramycin und Betalactam-Antibiotika können chemisch miteinander reagieren und inaktive Amide bilden. Deshalb sollten Tobramycin und Betalactam-Antibiotika nicht über dasselbe Infusionsbesteck gegeben werden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann Tobramycin durch Betalactam-Antibiotika inaktiviert werden. Eine solche Inaktivierung findet man nicht bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, die die Arzneimittel über unterschiedliche Routen gegeben bekommen.

Diuretika

Intravenös angewendete Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden durch Veränderung der Serum- und Gewebespiegel des Antibiotikums erhöhen. Einige Diuretika wirken selbst ototoxisch; eine gleichzeitige Anwendung kann zu einem erhöhten Risiko für unerwünschte Wirkungen dieser Art führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tobramycin passiert die Plazenta. Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Tobramycin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf teratogene Effekte von Tobramycin schließen (siehe Abschnitt 5.3). Allerdings können Aminoglykoside schädliche Wirkungen auf den Fetus haben (z. B. kongenitale Taubheit und Nephrotoxizität), wenn bei schwangeren Frauen hohe systemische Konzentrationen erreicht werden. Wegen des potentiellen Risikos für den Fetus sollte Tobramycin während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, die Vorteile für die Mutter überwiegen die Risiken für den Fetus. Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft ist es ratsam, beim Neugeborenen das Gehör und die Nierenfunktion zu prüfen.

Stillzeit

Tobramycin wird beim Menschen in kleinen Mengen in die Muttermilch ausgeschieden. Da Tobramycin bei Kleinkindern potentiell oto- und nephrotoxisch wirkt, muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen beendet oder die Tobramycin-Behandlung abgesetzt bzw. nicht begonnen wird. Tobramycin kann die Darmflora des Kindes schädigen. Wenn bei einem gestillten Kind Verdauungsstörungen (intestinale Candidamykose, Diarrhö) auftreten, muss die Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen beendet oder die Tobramycin-Behandlung abgesetzt bzw. nicht begonnen wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Anwendung an ambulanten Patienten ist angesichts möglicher unerwünschter Wirkungen wie Schwindel beim Lenken eines Fahrzeugs und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Tobramycin zeigt ototoxische und/oder nephrotoxische Wirkungen. Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion wird bei Patienten, die mit Tobramycin behandelt werden, gelegentlich beobachtet; diese ist in der Regel reversibel und verschwindet mit Absetzen des Arzneimittels. Toxische Wirkungen treten häufiger auf bei Personen mit Nierenversagen, bei Patienten, die andere ototoxische oder nephrotoxische Substanzen gegeben bekommen, bei Langzeit- und wiederholter Behandlung und/oder bei Personen, die eine höhere als die empfohlene Dosis erhalten. Das ototoxische Risiko kann mit höherem Lebensalter und bei Dehydrierung ansteigen.

Die unerwünschten Wirkungen, die als zumindest potentiell mit der Therapie zusammenhängend angesehen werden, sind unten nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit angegeben.

Häufigkeit	***Häufig (≥ 1/100 bis***	***Gelegentlich (≥ 1/1,000 bis***	***Selten (≥ 1/10,000 bis***	***Sehr selten (<1/10,000)***	***Nicht bekannt (auf***

Systemorganklasse	***<1/10)***	***<1/100)***	***<1/1,000)***		***Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					Superinfektion mit Tobramycin-resistenten Erregern
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Eosinophilie	Leukopenie	Anämie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie, Leukozytose		
Erkrankungen des Immunsystems			Hypersensibilitäts-reaktionen einschließlich Pruritus, arzneimittelbedingtes Fieber und Hauter-krankungen wie bei "Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewe-bes" unten beschrie-ben	Schwere Hypersensibi-lität sreaktio-nen ein-schließlich Hauterkran-kungen wie bei "Erkran-kungen der Haut und des Unterhaut-zellge webes" unten be-schrieben und systemische Reaktionen bis hin zu anaphylakti-schem Schock	
Psychiatrische Erkrankungen			Verwirrtheit, Desorientiertheit		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmer-zen	Lethargie		Parästhesien, Hautkribbeln, Muskelzu-cken, Konvul-sionen (Zei-chen von Neurotoxizi-tät); Benom-menheit Atemläh-mung, Zittern, Gleichge-wichts- stö-rungen Neuromusku-läre Blockade, siehe auch Abschnitt 4.4.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Kochleare und vestibuläre Schädigung (bei Patienten mit eingschränkter Nierenfunktion)*	Kochleare und vestibuläre Schädigung (bei Patienten mit normaler Nierenfunkti-on)*			Benommen-heit, Schwindel

Gefäßerkrankungen	Thrombophlebitis				Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen	Diarrhoe, siehe auch Abschnitt 4.4.		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Allergisches Hautexanthem	Hautrötung	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Eingeschränkte Nierenfunktion (bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), siehe auch Abschnitt 4.4.	Eingeschränkte Nierenfunktion (bei Patienten mit normaler Nierenfunktion), siehe auch Abschnitt 4.4.		Akutes Nierenversagen (Symptome können einen progressiven Anstieg des Serumkreatinins, der Harnstoff-Stickstoff- und Reststickstoff-Konzentrationen , Oligurie, Zylindrurie und progressive Proteinurie beinhalten. Eine regelmäßige Überwachung ist notwendig, siehe Abschnitt 4.4)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen und lokale Reaktionen an der Einstichstelle		Fieber		
Untersuchungen	Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht	Alkalische Phosphatase erhöht, Laktatdehydrogenase erhöht, Serum-Bilirubin erhöht			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, siehe auch Abschnitt 4.4.		

* Sowohl der vestibuläre als auch der auditorische Zweig des achten Hirnnervs können betroffen sein. Symptome beinhalten Schwindel, Benommenheit, Zisch- und Pfeifgeräusche im Ohr sowie eine Abnahme der Schallempfindung. Der Verlust der Schallempfindung ist im Allgemeinen irreversibel und zeigt sich zuerst als Verlust der Wahrnehmung hoher Frequenzen (siehe Abschnitt 4.4).

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung und Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung enthalten Natrium. Natriumhaltige Lösungen sind mit großer Sorgfalt anzuwenden, wenn das Risiko einer Natriumre-

tention oder von Komplikationen aufgrund einer Natrium-Überlast besteht.

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 über das
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
AT-1200 Wien
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Tobramycin hat ein enges therapeutisches Fenster. Im Falle einer Akkumulation (z. B. infolge eingeschränkter Nierenfunktion) kann es zu einer Schädigung der Niere und des Nervus vestibulocochlearis kommen. Darüber hinaus kann eine neuromuskuläre Blockade oder Atemlähmung auftreten.

Behandlung

Behandlung bei Überdosierung:

Das Arzneimittel ist abzusetzen. Ein spezifisches Antidot gibt es nicht. Daher ist eine Aufrechterhaltung der Harnausscheidung wesentlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Tobramycin kann durch Hämodialyse aus dem Blut entfernt werden (bei Peritonealdialyse verläuft die Elimination langsamer und diskontinuierlich).

Behandlung einer neuromuskulären Blockade:

Falls es zu einer neuromuskulären Blockade kommt (in der Regel verursacht durch Arzneimittelinteraktionen, siehe Abschnitt 4.5), ist eine intravenöse Infusion von Calciumchlorid ratsam und, falls erforderlich, künstliche Beatmung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Aminoglykoside,
ATC-Code: J01GB01

Wirkmechanismus:

Tobramycin ist ein Aminoglykosid-Antibiotikum, das von Streptomyces tenebrarius produziert wird. Die bakterizide Wirkung beruht auf einer Hemmung der Proteinsynthese; diese erfordert den aktiven Transport von Tobramycin durch die Bakterienzellmembran und findet unter anaeroben Bedingungen nicht statt. Tobramycin bindet an die 30S-Untereinheit des Bakterienribosoms und blockiert den ersten Schritt der Proteinsynthese, die Initiation.

PK/PD-Verhältnis

Der wichtigste PK/PD-Parameter zur Vorhersage der bakeriziden Wirkung von Tobramycin ist das Verhältnis zwischen der maximalen Serumkonzentration (C_{max}) und der minimalen Hemmkonzentration (MIC) des jeweiligen Erregers. Bei einem C_{max}/MIC-Verhältnis von 8:1 oder 10:1 erwartet man, dass die Bakterien effizient abgetötet werden und weiteres Bakterienwachstum verhindert wird.

Tobramycin zeigt in vitro und in vivo einen postantibiotischen Effekt. Der postantibiotische Effekt ermöglicht eine Verlängerung des Dosierungsintervalls ohne Wirksamkeitsverlust gegenüber den meisten gramnegativen Bakterien.

Resistenzmechanismus/en

Resistenz kann entstehen infolge reduzierter Permeation, schwacher Bindungsaffinität zum Bakterienribosom, Expression von Multidrug-Efflux-Systemen oder Inaktivierung von Tobramycin durch mikrobielle Enzyme. Die Entwicklung einer Resistenz während einer Behandlung ist ungewöhnlich.

Grenzwerte

Nach EUCAST gelten für Tobramycin die folgenden Grenzwerte:

Organismus	***EUCAST-Grenzwerte (mg/l)***	
	S≤	***R >***
Enterobacteriaceae	2	4
Pseudomonas spp.	4	4
Acinetobacter spp.	4	4
Staphylococcus spp.	1	1
Nicht speziesbezogene Grenzwerte	2	4

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz ausgewählter Spezies kann örtlich und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die adäquate Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation erforderlich. Falls auf Grund der lokalen Resistenzsituation die Wirksamkeit von Tobramycin bei zumindest einigen Infektionen in Frage gestellt ist, sollte eine Therapieberatung durch Experten angestrebt werden. Die Identifikation des/r Erreger(s) und ein Empfindlichkeitsnachweis wird dringend empfohlen.

Üblicherweise empfindliche Spezies (nach EUCAST)
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Corynebacterium spp.
Listeria monocytogenes
Staphylococcus aureus (MSSA)
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Moraxella catarrhalis
Proteus vulgaris
Providencia rettgeri
Salmonella spp.
Shigella spp.
Yersinia spp.
Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Staphylococcus aureus (MRSA)+
Staphylococcus – Koagulase-negativ+
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumanii
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes+
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus spp.
Streptococcus spp.
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Alcaligenes denitrificans
Burkholderia cepacia
Legionella pneumophila
Providencia stuartii
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Alle anaeroben Mikroorganismen
Andere Mikroorganismen
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Rickettsia spp.
Ureaplasma urealyticum

Abkürzungen:
MRSA = Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MSSA = Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus
+ Hohe Resistenzraten (> 50 %) wurden in einer oder in mehreren Regionen der EU beobachtet.

Synergie zwischen verschiedenen Antibiotika

Eine Kombination von Tobramycin und einem Cephalosporin kann auch synergistisch gegen bestimmte Gram-negative Mikroorganismen wirksam sein (Pseudomonas aeruginosa). Die Kombination von Penicillin G und Tobramycin hat in vitro einen synergistischen bakteriziden Effekt gegen einige Stämme von Enterococcus

faecalis (Stämme, die den niedrigen Resistenz-Phänotyp zeigen). Diese Kombination zeigt jedoch keinen synergistischen Effekt gegenüber anderen, eng verwandten Mikroorganismen, wie z. B. Enterococcus faecium und Stämmen von Enterococcus faecalis, die den hochresistenten Phänotyp zeigen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml Infusionslösung oder Tobramycin B. Braun 3 mg/ml Infusionslösung wird intravenös angewendet. Nach oraler Gabe von Tobramycin findet keine signifikante intestinale Absorption statt. 30 bis 60 Minuten nach intramuskulärer Injektion von 1 mg/kg Körpergewicht wird eine mittlere maximale Serumkonzentration von 4 bis 6 Mikrogramm/ml gemessen. Mit einer intravenösen Kurzinfusion über 15 bis 30 Minuten erreicht man vergleichbare Konzentrationen. Wenn Tobramycin mittels intravenöser Kurzinfusion von 30 Minuten in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag, aufgeteilt auf drei Dosen, angewendet wurde, betrugen die bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose gemessenen Tobramycin-Spitzen- und Talkonzentrationen 10,5 bzw. 1,3 Mikrogramm/ml. Wurde die gleiche Tagesdosis einmal täglich über 60 Minuten infundiert, wurden Spitzenkonzentrationen von 19,9 Mikrogramm/ml gemessen. Bei schweren Gramnegativen Infektionen sollten die maximalen Serumkonzentrationen zwischen 4 und 10 Mikrogramm/ml betragen. Der Serumtalspiegel sollte unter 2 Mikrogramm/ml liegen.

Distribution

Nach parenteraler Anwendung passiert Tobramycin die intakte Blut-Kammerwasser-Schranke nur geringfügig, so dass nur minimale Konzentrationen dieses Antibiotikums in der Glaskörperflüssigkeit, im Kammerwasser und Bindehautgewebe gefunden wurden.

Das mittlere Verteilungsvolumen von Tobramycin beträgt 0,22 l/kg, entsprechend dem extrazellulären Raum. Die höchsten Organkonzentrationen werden in den Nieren gefunden. Selektive Aufnahme und/oder verzögerte Abgabe führen zur Anreicherung, besonders in den tubulären Zellen und in der Lymphflüssigkeit des Innenohrs.

Die geringsten Gewebekonzentrationen werden im Zentralnervensystem gemessen. Tobramycin gelangt nur in geringem Maß in die Zerebrospinalflüssigkeit, auch wenn die Meningen entzündet sind. Auch in der Galle sind die Tobramycin-Konzentrationen niedrig. Bei Entzündungsprozessen beobachtet man nach mehrmaliger Anwendung therapeutisch wirksame Konzentrationen in

Peritoneal-, Pleura- und Synovialsekreten. Tobramycin ist nicht an Serumeiweiß gebunden.

Tobramycin passiert die Plazentaschranke und fetale Konzentrationen können 20 % der mütterlichen Plasmakonzentration erreichen. In die Muttermilch gelangen nur geringe

Aminoglykosid-Konzentrationen.

Metabolismus

Tobramycin wird im Organismus nicht verstoffwechselt.

Elimination

Tobramycin wird fast ausschließlich über die Nieren durch glomeruläre Filtration in unveränderter, mikrobiologisch aktiver Form ausgeschieden. Die Halbwertzeit während der Eliminationsphase beträgt im Durchschnitt 2 bis 3 Stunden. Nach 8 bis 12 Stunden folgt die Freisetzung aus tiefen Kompartimenten, z. B. dem renalen Kortex. Innerhalb von 24 Stunden sind bis zu 93 % der Tobramycin-Dosis in den Urin ausgeschieden.

Bei Dialysepatienten können 25 % bis 70 % der gegebenen Dosis entfernt werden, je nach Dauer und Art der Dialyse.

Spezielle Patientengruppen

Abhängig vom Gestationsalter verfügen Frühgeborene und Neugeborene über ein erheblich größeres Verteilungsvolumen, das mit zunehmendem Alter abnimmt. Die Plasmaeliminations-Halbwertzeit wird für termingerecht geborene Säuglinge mit durchschnittlich 4,6 Stunden angeben, bei Neugeborenen mit geringem Geburtsgewicht beträgt sie durchschnittlich 8,7 Stunden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Serumkonzentration des Antibiotikums im Allgemeinen höher; bei diesen Patienten muss die Dosis entsprechend angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schweren Verbrennungen kann die Serum-Halbwertzeit reduziert sein, so dass die Serumkonzentrationen eventuell niedriger sind als erwartet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei einer Einzeldosis

Für Mäuse, Ratten und Katzen betrugen die LD_{50}-Werte nach intravenöser Verabreichung 53 - 107 mg/kg Körpergewicht, 133 mg/kg Körpergewicht, bzw. über 50, aber unter 100 mg/kg Körpergewicht.

Toxizität bei wiederholter Gabe

In Studien zur subchronischen und/oder chronischen Toxizität an Ratten, Hunden, Katzen und Meerschweinchen wurden nach parenteraler Verabreichung von Tobramycin Anzeichen für eine dosisabhängige Nephrotoxizität beobachtet (Anstieg von Blut-Harnstoff-Stickstoff, Proteinurie, Nekrose des tubulären Kortex, Veränderungen des Tubulusepithels). Bei Ratten zeigte sich nach hohen Dosen eine leichte Abnahme von Hämatokrit, Hämoglobin und Erythrozytenzahl.

Dosisabhängige kochleare Ototoxizität beobachtete man bei Meerschweinchen bei Tobramycin-Dosen zwischen 25 und 150 mg/kg Körpergewicht und bei einem Hund, der 15 mg/kg Körpergewicht Tobramycin i.m. erhielt, kam es ebenso zum Hörverlust. Bei Katzen induzierten 40 mg/kg

Körpergewicht Tobramycin Muskel- und Atemlähmung, 50 mg/kg Körpergewicht Tobramycin waren mit schwerer Schädigung des Vestibulums verbunden.

Genotoxisches und kanzerogenes Potential

Das mutagene Potential von Tobramycin ist unzureichend untersucht, doch fielen frühere Tests an Mikroorganismen negativ aus. Untersuchungen zum kanzerogenen Potential von Tobramycin liegen nicht vor.

Reproduktionstoxizität

Es gab Anzeichen für Ototoxizität bei Muttertieren und Neugeborenen nach Verabreichung von hohen Dosen Tobramycin an Meerschweinchen während der zweiten Hälfte der Trächtigkeit.

Untersuchungen an anderen Tierarten ergaben keinerlei Hinweis auf Teratogenität, Embryotoxizität oder postnatale Entwicklungsstörungen infolge einer Verabreichung von Tobramycin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml: Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke Schwefelsäure (zur pH-Einstellung)
Tobramycin B. Braun 3 mg/ml: Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Unter keinen Umständen dürfen Aminoglykoside in einer Infusionslösung mit Betalactam-Antibiotika (z. B. Penicilline, Cephalosporine) gemischt werden, da dies zu einer chemisch-physikalischen Inaktivierung des Kombinationspartners führen kann. Wenn Tobramycin zusammen mit einem Penicillin oder Cephalosporin gegeben wird, müssen die beiden Substanzen getrennt voneinander angewendet werden und für jedes der beiden Arzneimittel muss die empfohlene Dosierung verwendet werden.

Tobramycin ist nicht kompatibel mit Heparin.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet 3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Aufbewahrung und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich; die Aufbewahrung sollte normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml:

LDPE-Flaschen mit 80 ml Inhalt,
erhältlich in den Packungsgrößen:
10 × 80 ml
20 × 80 ml

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml:

LDPE-Flaschen mit 80 ml oder 120 ml Inhalt,
erhältlich in den Packungsgrößen:
10 × 80 ml
20 × 80 ml
10 × 120 ml
20 × 120 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt. Nach Gebrauch Behältnis und etwaigen verbleibenden Inhalt verwerfen.

Nicht verwendete Lösung ist zu entsorgen.

Es dürfen nur klare, partikelfreie Lösungen verwendet werden.

Die Lösung ist unter aseptischen Bedingungen mit sterilem Infusionsbesteck zu infundieren. Das Infusionsbesteck ist mit der Lösung so zu entlüften, dass keine Luft in das System gerät.

Tobramycin 1 mg/ml Infusionslösung und Tobramycin 3 mg/ml Infusionslösung sind Fertigformulierungen. Sie sollten vor der Verabreichung nicht verdünnt werden.

Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.2.

7. Inhaber der Zulassung

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen, Deutschland

Postanschrift:
34209 Melsungen, Deutschland

8. Zulassungsnummer

1–29024

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
25. Februar 2010.
10. Stand der Information
Dezember 2013
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept-und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.