

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELETS NAMN

Nebcina 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

Nebcina 80 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller tobramycinsulfat motsvarande 40 mg respektive 80 mg tobramycin.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml injektionsvätska innehåller 2,92 mg natriummetabisulfid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionsvätskan är klar och färglös och har pH 5,0-7,0.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allvarliga infektioner som utgår från urinvägar, lungor eller tarm. Intraabdominella infektioner. Endokardit.

4.2 Dosering och administreringssätt

Nebcina administreras intramuskulärt eller intravenöst. Doseringen är densamma vid intramuskulär och intravenös administrering.

Serumkoncentrationen bör följas. Detta bör speciellt ske hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion och hos prematurer och barn. För samtliga patienter rekommenderas att njurfunktionen under behandlingen följs med serumkreatinin och/eller kreatininclearance.

Intramuskulär administrering

Vuxna med normal njurfunktion: 1,5 mg/kg var 8:e timme. Dosen kan efter ett par dygn sänkas till 1 mg/kg var 8:e timme under förutsättning att adekvata serumkoncentrationer upprätthålls.

Vuxna med nedsatt njurfunktion

Eftersom tobramycin huvudsakligen utsöndras genom glomerulär filtration skall doseringen anpassas till patientens serumkreatinin och kreatininclearance.

Njurfunktion Serumkreatinin µmol/l	Kreatininclearance ml/min	Doseringsintervall timmar
<115	>70	8
116-168	69-40	12
169-292	39-20	18
293-469	19-10	24
470-663	9-5	36
>664	<4	48

Barn

Till prematura och nyfödda barn upp till 1 veckas ålder ges en initialdos motsvarande 3 mg/kg kroppsvikt var 12:e timme. Från 1 vecka upp till 3 månaders ålder ges initialdosen 2 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme. Barn äldre än 3 månader ges en initialdos motsvarande 2,5 mg/kg kroppsvikt var 8:e timme. Speciell försiktighet bör iakttas vid behandling av prematura eller nyfödda barn. Doseringen skall individualiseras med hänsyn till klinisk bild, njurfunktion och bakteriernas känslighet. Serumkoncentrationen bör följas.

Intravenös administrering

Intravenös administrering kan ske som infusion under 20-60 minuter. Kortare infusionstid än 20 minuter ökar markant risken för toxiska effekter och rekommenderas ej. Till barn skall mängden infusionsvätska vara proportionellt mindre än för vuxna.

Behandlingskontroll

Koncentrationsbestämning av tobramycin i serum: I prov taget omedelbart före ny dos bör koncentrationen ej överstiga 2 mg/l (dalvärde) och i prov taget 30 minuter efter intravenös och 1 timme efter intramuskulär administration bör koncentrationen vara minst 4 mg/l och högst 12 mg/l. En progressiv ökning av dalvärdet indikerar en pågående ackumulering, varvid dosintervallet skall förlängas efter uppskattat kreatininclearance.

Provtagningsintervall: Prov bör tagas 2:a behandlingsdygnet omedelbart före nästa dos (dalvärde) och 30 minuter efter intravenös respektive 1 timme efter intramuskulär administrering. Vanligtvis rekommenderas 2-3 koncentrationsbestämningar per vecka.

Kombinationsbehandling

Vid systeminfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* bör Nebcina kombineras med ett mot denna bakterie verksamt betalaktamantibiotikum. Vid endokardit orsakad av *Streptococcus faecalis* respektive alfa-streptokocker bör Nebcina kombineras med ampicillin respektive bensylpenicillin. Vid endokardit orsakad av stafylokocker bör Nebcina kombineras med isoxazolylicillin. Vid behandling av infektioner orsakade av en kombination av aeroba och anaeroba bakterier bör Nebcina ges tillsammans med ett preparat aktivt mot anaeroba bakterier.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Känd överkänslighet mot aminoglykosider (risk för korsallergi). Natriumbisulfid kan orsaka allergiliknande reaktioner, speciellt hos astmatiker.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som behandlas med Nebcina skall noggrant följas. Skador på den 8:e hjärnnerven och nefrotoxicitet kan utvecklas, särskilt på patienter med ursprungligen nedsatt njurfunktion men även hos dem med från början normal njurfunktion och som erhållit aminoglykosider under längre tid eller i högre doser än rekommenderat.

Neurotoxicitet i form av både auditär och vestibulär ototoxicitet kan uppträda.

Hörselförändringarna är irreversibla, i regel bilaterala och antingen partiella eller totala.

Risken för hörselnedsättning p g a aminoglykosider ökar med exponeringsgraden. Skador på hörselnerven kan utvecklas utan symptom under pågående terapi och partiell eller total irreversibel dövhet kan fortsätta utvecklas även efter terapins utsättning. Andra tecken på neurotoxicitet kan vara domningar, myrkrypningar, muskelryckningar och kramper.

I sällsynta fall uppträder symptom på nefrotoxicitet först flera dagar efter avslutad behandling. Aminoglykosid-inducerad nefrotoxicitet är i regel reversibel.

Patienter med mitokondriella DNA-mutationer, i synnerhet A till G-substitution av nukleotid 1555 i 12S rRNA-genen, kan löpa högre risk för ototoxicitet, även om patientens serumnivåer av aminoglykosid ligger inom det rekommenderade intervallet. Om det finns historia av aminoglykosidinducerad dövhet eller kända mitokondriella DNA-mutationer i 12S rRNA-genen i familjen, kan det bli nödvändigt att överväga andra behandlingar än aminoglykosider.

Tecken på skador på de vestibulära, auditära eller renala funktionerna kräver dosanpassning eller utsättning av terapin.

Tobramycinsulfat ska användas med försiktighet till prematura och neonatala barn p g a deras renala omognad resulterande i förlängda halveringstider. Barn i neonatalperioden behandlas endast i livshotande fall med tobramycin.

Serumkoncentrationen av aminoglykosider ska under behandlingen följas i syfte att undvika potentiellt toxiska koncentrationer. Detta är speciellt viktigt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Ihållande maximala serumkoncentrationer på mer än 12 mg/l skall undvikas. Dalvärden på mer än 2 mg/l kan indikera vävnadsackumulation. Ackumulation, extrema maximalkoncentrationer, hög ålder och upprepade dosering kan bidra till risken för ototoxicitet och nefrotoxicitet. Svårt brännskadade patienter ska följas extra noga p g a ändrad farmakokinetik.

Urin ska analyseras m a p minskad densitet och ökat sediment av protein, röda och vita blodkroppar, epitelceller och cylindrar. Serumurea, serumkreatinin och kreatininclearance ska mätas regelbundet.

När så är lämpligt, rekommenderas att audiogram regelbundet tages upp, speciellt i högriskgrupper. Samtidig och sekventiell behandling med andra neurotoxiska och/eller nefrotoxiska antibiotika, speciellt andra aminoglykosider ska undvikas. Även hög ålder och dehydrering ökar risken. Aminoglykosider ska inte ges samtidigt med potenta diuretika. Vissa diuretika ger i sig upphov till ototoxicitet och intravenöst givna diuretika ökar toxiciteten av aminoglykosider genom att förändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnader. Ökad risk för njurpåverkan vid kombination med cefalosporiner.

Neuromuskulär blockad och respiratorisk paralyss finns rapporterad hos djur efter doser som var många gånger högre än de rekommenderade. Hänsyn till detta bör tas då aminoglykosider ges till patienter under anestesi och som samtidigt får neuromuskulärblockerande ämnen eller massiva transfusioner av citrat-blod. Blockad hävs med kalciumsalter.

Aminoglykosider förstärker muskelsvagheten hos patienter med t ex myastenia gravis och Parkinsons sjukdom.

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium Difficile* förekommer, patienter med diarré skall därför följas noggrant.

Nebcina innehåller natriummetabisulfit, som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Se avsnitt 4.4 *Varningar och försiktighet*.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling med äldre aminoglykosider, t ex streptomycin, har skadat fostrets hörselnerv och lett till dövhet. Inget fall av medfödd hörselskada är känt efter behandling med nu godkända aminoglykosider. Under graviditet ska aminoglykosider förskrivas med beaktande av ovanstående.

Amning

Uppgift saknas om tobramycin passerar över i modersmjölk.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant, eftersom Nebcina normalt ges till inneliggande patienter. Läkemedlet kan dock ge biverkningar som mental förvirring, desorientering, yrsel, svindel och letargi vilka skulle kunna påverka körförmågan.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är i allmänhet dosrelaterade. De viktigaste biverkningarna är ototoxiska reaktioner och nefrotoxicitet. Angivna frekvenser är ungefärliga eftersom det saknas tillräcklig klinisk dokumentation som kan användas för detta ändamål.

Organsystem	Vanliga >1/100	Mindre vanliga ≤1/100 och ≥1/1000	Sällsynta <1/1000	Ingen känd frekvens*
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili		Anemi, granulocytopeni, leukopeni, trombocytopeni	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Mental förvirring, desorientering	

Organsystem	<i>Vanliga >1/100</i>	<i>Mindre vanliga ≤1/100 och ≥1/1000</i>	<i>Sällsynta <1/1000</i>	<i>Ingen känd frekvens*</i>
<i>Öron och balansorgan</i>	Vestibularispåverkan med yrsel, svindel och cochleapåverkan med tinnitus, ljudsensationer, hörselnedsättning hos patienter med nedsatt njurfunktion	Vestibularispåverkan med yrsel, svindel och cochleapåverkan med tinnitus, ljudsensationer, hörselnedsättning hos patienter med normal njurfunktion		
<i>Blodkärl</i>	Tromboflebit			
<i>Magtarm- kanalen</i>		Illamående, kräkningar	Diarré	Svamp- infektion i munhålan
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Hudutslag, klåda, urtikaria		
<i>Njurar och urinvägar</i>	Påverkan på njurfunktion hos patienter med nedsatt njurfunktion	Påverkan på njurfunktionen hos patienter med normal njurfunktion		
<i>Reproduktions- organ och bröstkörtel</i>				Svamp- infektion i underlivet
<i>Undersökningar</i>	Stegring av transaminaser	Stegring av alkaliska fosfataser, LD, bilirubin	Minskat serumkalcium, magnesium, natrium och kalium	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället</i>	Smärta och lokal reaktion på injektionsstället		Feber, letargi	

*Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

Ototoxiska reaktioner kan i vissa fall uppträda först efter utsatt behandling. Hörselnedsättningen är i regel irreversibel och manifesteras initialt med förlust av hörseln av höga toner. Fall av hud- och slemhinnereaktioner inkluderande exfoliativ dermatit, Stevens-

Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys finns rapporterade, dock med oklart samband.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Toxicitet kan förekomma hos patienter som behandlats mer än 10 dagar med mer än 5 mg/kg/dag (vuxna) eller med mer än 7,5 mg/kg/dag (barn). Toxicitet kan också förekomma hos patienter med reducerad njurfunktion om dosen inte varit justerad för detta samt hos dehydrerade patienter. Symptom vid överdosering är hörselnedsättning, yrsel, tinnitus, njurskada. I svåra fall kan neuromuskulär blockad med andningsförlamning inträffa. Leverskada finns rapporterad.

Behandling vid andningspåverkan kan vara långsam intravenös administrering av 5-10 ml kalciumglubionat (9 mg Ca/ml), vid behov i upprepade doser. Respiratorbehandling vid behov. Symptomatisk behandling. Vid höga plasmanivåer och samtidig njursvikt eventuellt hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriell aminoglykosid, ATC-kod: J01GB01.

Tobramycin utvinnes från *Streptomyces tenebrarius* och hör till gruppen aminoglykosider. Tobramycin inverkar på bakteriecellens proteinsyntes och har en baktericid effekt mot både grampositiva och gramnegativa bakterier.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Salmonella</i> och <i>Shigella</i>
Resistenta	Streptokocker, pneumokocker och enterokocker Meningokocker <i>Burkholderia cepacia</i> och <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> Anaeroba bakterier inklusive <i>Bacteroides</i> och <i>Clostridium difficile</i> <i>Chlamydia</i> och <i>Mycoplasma</i>

Resistens förekommer (1-10%) hos *Pseudomonas aeruginosa* och är vanlig (>10%) hos koagulasnegativa stafylokocker.

I kombination med ett betalaktamantibiotikum uppnås ofta en synergistisk effekt mot flertalet bakterier inklusive streptokocker och enterokocker.

Korsresistens förekommer mellan aminoglykosiderna.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

Brytpunkter för resistensbestämning

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för tobramycin och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Tobramycin kan administreras både intramuskulärt och intravenöst. Efter intramuskulär injektion sker en snabb absorption och maximal serumkoncentration uppnås efter 30-60 minuter. Efter en enstaka intramuskulär injektion av 1 mg/kg nås maximal serumkoncentration 4-6 mg/l och mätbara serumkoncentrationer kvarstår under minst 8 timmar. Distributionsvolymen av tobramycin är ca 0,3 liter/kg kroppsvikt. Mätbara koncentrationer har återfunnits i sputum, peritonealvätska, och abscessvätska.

Vid bestämning av tobramycin i cerebrospinalvätska, galla och faeces har man funnit låga koncentrationer. Tobramycin passerar placentabarriären.

Halveringstiden i serum är hos vuxna omkring 2 timmar. Nyfödda har en ofullständig renal utsöndring. Härigenom blir halveringstiden längre och doseringen hos dessa liksom hos patienter med nedsatt njurfunktion bör därför anpassas till serumkreatinin och kreatininclearance. Hos individer med normal njurfunktion sker ingen ackumulering då tobramycin administreras var 8:e timme.

Ultrafiltrationsstudier har visat att tobramycin så gott som ej binds till serumproteiner.

Tobramycin utsöndras i aktiv, oförändrad form huvudsakligen genom glomerulär filtration. I urinen återfinns under de 8 första timmarna maximalt ca 80% av en given enkeldos vid normal njurfunktion. Maximal urinkoncentration erhålles under de 3 första timmarna och efter en tillförsel av 1 mg/kg kroppsvikt intramuskulärt är koncentrationen 90-500 mg/l. Hos patienter som undergår peritoneal- eller hemodialys, återfinns i dialysatet ca 50% av administrerad mängd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Det finns inga prekliniska data av relevans för säkerhetsbedömningen utöver vad som redan beaktats i produktresumén.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumedetat,
natriummetabisulfit,
svavelsyra (för pH-justering),

vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Nebcina kan blandas med 50-100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml, glukoslösning 50 mg/ml, MacroDEX 60 mg/ml med natriumklorid eller Ringer-glukos. För barn minskas volymen infusionsvätska proportionellt mot den för vuxna. Andra läkemedel ska inte tillsättas infusionsvätskan.

6.3 Hållbarhet

Obrutna glasampuller: 3 år.

Infusionsvätskor med tillsats av Nebcina har en kemisk-fysikalisk hållbarhet av 12 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller.

Injektionsvätska 40 mg/ml: 10 x 2 ml, 10 x 10 x 2 ml.

Injektionsvätska 80 mg/ml: 10 x 2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Viatis AB
Box 23033
104 35 Stockholm

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Injektionsvätska 40 mg/ml: 09271

Injektionsvätska 80 mg/ml: 09862

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Injektionsvätska 40 mg/ml: 1977-09-09/2007-01-01

Injektionsvätska 80 mg/ml: 1982-09-03/2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-01