

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Negaban 1 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Negaban 2 g pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Negaban 1 g

1 injektionsflaska innehåller 1,11 g temocillindinatrium, motsvarande 1 g temocillin.

Negaban 2 g

1 injektionsflaska innehåller 2,21 g temocillindinatrium, motsvarande 2 g temocillin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Negaban är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och hos barn, där känsliga gramnegativa bakterier är starkt misstänkta eller har bekräftats (se avsnitt 4.2, 4.4 and 5.1):

- komplicerade urinvägsinfektioner och akut pyelonefrit
- nedre luftvägsinfektioner (inklusive sjukhusförvärd pneumoni)
- akuta hud- och mjukdelsinfektioner
- bakteriemi som förekommer i samband med, eller som misstänks ha samband med de godkända indikationerna.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den globala informationen för både den intravenösa (i.v.) och den intramuskulära (i.m.) administreringsvägen finns i denna produktresumé. Uppmärksamhet angående relevant information om motsvarande dos och typ av parenteral administreringsväg måste iakttas.

Behandling ska inledas på sjukhus.

Dosering

Behandlingsregimen fastställs utifrån sjukdomens svårighetsgrad, patientens njurfunktion och, hos barn utifrån kroppsvikten.

Efter behandlingsstart kan behandlingen övergå till peroral behandling om det är kliniskt motiverat och i enlighet med läkarens bedömning. Parenteral behandling ska följas av peroral behandling så snart som möjligt.

Behandling av vissa infektioner kan kräva samtidig administrering av andra antibakteriella läkemedel beroende på vilka patogener som är involverade.

Behandlingsriktlinjer ska efterföljas.

Patienter med normal njurfunktion

Vuxna (inklusive äldre)

Standarddos: 4 g per dag uppdelat på 2 doseringstillfällen.

Högdos särskilt till patienter med livshotande sjukdom: 6 g per dag uppdelat på 3 doseringstillfällen eller som en kontinuerlig infusion. En laddningsdos på 2 g ska administreras innan den kontinuerliga infusionen påbörjas (se Administreringsätt).

För närvarande råder osäkerhet kring doseringsrekommendationerna.

Dosen 6 g/dag mot svåra infektioner och/eller som involverar multiresistenta stammar (ESBL-producerande Enterobacteriaceae) är under utredning.

Pediatrisk population

25 till 50 mg per kg och dag, upp till 4 g/dag, uppdelat på 2 doseringstillfällen. Vid svåra infektioner rekommenderas den högsta dosen (50 mg/kg och dag).

För närvarande råder osäkerhet kring doseringsrekommendationerna.

För närvarande råder osäkerhet kring lämpligheten för den lägre doseringsrekommendationen på 25 mg/kg/dag för samtliga indikationer. Den lägre dosens lämplighet samt behovet att överskrida 50 mg/kg/dag vid svåra infektioner och/eller som involverar multiresistenta stammar (ESBL-producerande Enterobacteriaceae) är under utredning.

Population	Dygnsdos (24 timmar)	
	Standarddos	Högdos *
Vuxna	4 g uppdelat på 2 doseringstillfällen (2 g/12 timmar) (i.m., i.v. injektioner eller infusion)	6 g uppdelat på 3 doseringstillfällen (2 g/8 timmar) (i.v. injektioner eller infusion) eller som kontinuerlig infusion (administrera en laddningsdos på 2 g innan den kontinuerliga infusionen påbörjas)
Barn	eventuellt med kompletterande antimikrobiell behandling	
	25 mg/kg/24 timmar uppdelat på 2 doseringstillfällen (i.m., i.v. injektioner eller infusion)	50 mg/kg/24 timmar uppdelat på 2 doseringstillfällen (i.v. injektioner eller infusion)

** Den höga dosen stöds främst av PK/PD-data med mycket begränsade kliniska data. Ytterligare kliniska data kommer att erhållas från pågående prövningar.*

Anmärkning: Baserat på tillgängliga data ska i.m. administrering endast övervägas när i.v. administrering inte är genomförbar (sannolikhet för att uppnå PK/PD-målet har inte utvärderats för denna administreringsväg).

Patienter med njurinsufficiens

Dosen ska reduceras enligt njurfunktionsnedsättningens svårighetsgrad beräknat som kreatininclearance i enlighet med nedanstående tabell:

Kreatininclearance ml/min	Dosering: standarddos	
	Dos per administrering	Intervall mellan doseringstillfällen
mer än 60	2 g	12 timmar
60 till 30	1 g	12 timmar

30 till 10	1 g	24 timmar
------------	-----	-----------

För närvarande råder osäkerhet kring doseringsrekommendationer till patienter med njursufficiens och lämplig justering till en högre dos i denna population.

- Vid intermittent High Flux-hemodialys
Generellt ska i.m. administrering undvikas på grund av patientens heparinisering. Det rekommenderas att administrera Negaban som en intravenös injektion, med vatten för injektionsvätskor eller fysiologisk koksaltlösning som spädningssvetska.
1 g (i.v. injektion) per 24 h mellan dialystillfällena, helst i slutet av hemodialysen (1 g var 24 h, 2 g var 48 h, 3 g var 72 h).
- Vid kontinuerlig ambulant peritonealdialys
1 g Negaban i.m. var 24:e tim.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Begränsad erfarenhet hos patienter med nedsatt leverfunktion tyder inte på behov av dosminskning.

Administreringssätt

Negaban kan administreras som en intravenös injektion, intermittent eller kontinuerlig intravenös infusion eller intramuskulär injektion.

Intravenösa lösningar: Negaban kan administreras som en långsam injektion under 3 till 4 minuter, som en intravenös infusion under en period på 30-40 minuter. Kontinuerlig intravenös infusion av temocillin 6 g dagligen kan övervägas till patienter med livshotande sjukdom när behandlingsmål är svåra att uppnå med intermittenta administreringar trots hög dosnivå. En laddningsdos på 2 g ska administreras innan den kontinuerliga infusionen påbörjas. Kontinuerlig intravenös infusion av temocillin stöds främst av PK/PD-data med mycket begränsade kliniska data.

Intramuskulär injektion: Negaban måste ges intramuskulärt omedelbart efter beredning. Vid smärta vid det intramuskulära injektionsstället kan en lidokainlösning användas.

Anvisningar om beredning och/eller spädning före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot någon annan typ av betalaktamantibiotika.

4.4 Varningar och försiktighet

Hänsyn till detta antibiotikums antimikrobiella aktivitet, till förekomsten av resistens mot andra antibakteriella medel samt till de terapeutiska riktlinjerna måste tas innan behandling med temocillin inleds.

Överkänslighet

Allergi mot betalaktamer ska systematiskt utredas i förväg genom en noggrann anamnes.

Noggrann utredning ska göras avseende överkänslighetsreaktioner mot penicilliner, cefalosporiner eller andra betalaktamantibiotika (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Korsallergi med cefalosporiner är ofta förekommande (10 till 15 %).

Särskild försiktighet måste iaktas vid astma eller atopi i anamnesen.

Allvarliga och till och med fatala anafylaktiska reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlats med penicillin. Dessa reaktioner inträffar mer sannolikt hos individer med en penicillinöverkänslighet i anamnesen samt hos atopiska individer. Om en allergisk reaktion inträffar under behandling med Negaban måste läkemedlet sättas ut och lämplig alternativ behandling sättas in.

Nedsatt njurfunktion

Temocillin utsöndras främst via njurarna och i oförändrad form. Utsöndringen minskar vid nedsatt njurfunktion och halveringstiden ökar i förhållande till graden av njursvikt. Vid njurinsufficiens ska doseringen anpassas efter graden av njurinsufficiens, i enlighet med rekommendationerna i avsnitt 4.2.

Clostridium difficile-infektion

Liksom för alla antibiotika kan temocillin vara associerat med inducerad pseudomembranös kolit, även om djurstudier aldrig har visat någon induktion av *Clostridium difficile*-infektion. Vid svår, ihållande diarré rekommenderas försiktighet. Negaban måste sättas ut och lämplig behandling inledas. Preparat som hämmar peristaltiken är kontraindicerade.

Uppföljning

Vid standarddosering, dvs. upp till 4 g per dag, kan påverkan på trombocyter och kalemi samt förekomsten av flebit och neurotoxiska effekter betraktas som mycket sällsynta. Vid behov av högre doser måste dock risken för sådana reaktioner beaktas.

Liksom med andra penicilliner kan patienter uppleva neuromuskulär excitabilitet eller kramper om högre än rekommenderade doser ges intravenöst eller vid njurinsufficiens.

Regelbundna elektrolytbestämningar ska göras hos patienter med låga kaliumreserver, och risken för hypokalemi bör beaktas hos patienter med potentiellt låga kaliumreserver som behandlas med cytostatika eller diuretika.

Resistens

Liksom vid all långvarig användning av antibiotika ska försiktighet iakttas med avseende på möjlig förekomst av superinfektioner orsakade av icke-känsliga arter.

Natrium

Natriuminnehåll: 4,8 mekv per g.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen antagonism med aminoglykosider, metronidazol, penicilliner eller cefalosporiner. Utifrån den allmänna principen att inte kombinera baktericida och bakteriostatiska antibiotika rekommenderas att Negaban – liksom andra penicilliner – inte ges tillsammans med bakteriostatiska antiinfektiva läkemedel, på grund av möjlig antagonism.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data rörande användning av Negaban hos gravida kvinnor är otillräckliga för att bedöma eventuella skadliga effekter. Djurstudier har hittills inte visat någon evidens för skadliga effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Negaban under graviditet.

Amning

Försiktighet rekommenderas även under amning. Risken för överkänslighetsreaktioner ska beaktas hos känsliga nyfödda.

Spårämängder av penicilliner kan påvisas i mjölken hos ammande mödrar.

Fertilitet

Djurstudier har inte visat någon evidens för skadliga effekter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Risk för allergiska reaktioner, liksom alla betalaktamantibiotika:

- urtikaria
- purpura
- feber
- eosinofili
- makulopapulöst hudutslag
- ibland Quinckes ödem
- mycket mer sällsynt anafylaktisk chock.

Vissa reaktioner såsom feber, ledsmärta, myalgi inträffar ibland mer än 48 timmar efter behandlingsstart.

Se avsnitt 4.4 för behandling av anafylaktisk chock.

I samtliga fall måste behandlingen sättas ut och en substitutionsbehandling användas.

Blodkär

Liksom för vissa andra injicerbara betalaktamer, även om i betydligt mindre omfattning, finns det efter intravenös administrering risk för:

- flebit
- tromboflebit

Centrala och perifera nervsystemet

För patienter med njurinsufficiens rapporteras ibland neurologiska störningar med kramper efter i.v. injektion av penicillin i högdos.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Intramuskulär injektion kan ibland vara smärtsam. I detta fall rekommenderas att använda en 1 % lidokainlösning som spädningsvätska.

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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Doser på upp till 8 g dagligen har administrerats till frivilliga utan ogynnsamma effekter.

Negaban kan avlägsnas ur blodet genom hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella betalaktamer, penicilliner, ATC-kod: J01CA17

Verkningsmekanism

Negaban är ett bakteriedödande antibiotikum för parenteral användning, tillhörande gruppen betalaktamer, som verkar genom att hämma mikroorganismers cellväggssyntes.

Negabans spektrum täcker de flesta aeroba gramnegativa mikroorganismer, med undantag för *Pseudomonas aeruginosa* och *Acinetobacter*. Det är inte verksamt mot grampositiva och anaeroba patogener.

Negaban är inte verksamt mot anaerob flora och orsakar därmed mindre störning av tarmens normala mikrobiota.

PK/PD-förhållande

Negaban har baktericid aktivitet; minimala baktericida koncentrationer ligger nära MIC (minsta hämmade koncentration) eller endast två till fyra gånger högre.

Negaban uppvisar hög stabilitet mot kromosomala och plasmidiska beta-laktamaser; på grund av sin relativt långa halveringstid (4,5 timmar) kvarstår serum- och vävnadskoncentrationer på en tillräckligt hög nivå för att möjliggöra dosering två gånger dagligen.

Genomsnittliga serumkoncentrationer efter administrering av Negaban anges i avsnitt 5.2.

Resistensmekanism

På grund av Negabans stabilitet mot nästan alla kromosomala och plasmidiska betalaktamaser (inklusive cefalosporinaser) är incidensen av resistentastammar låg.

Stammar av fakultativt gramnegativa bakterier som är resistentast mot cefalosporiner av andra och tredje generationen är ofta känsliga för Negaban, eftersom det i praktiken inte föreligger någon korsresistens.

Brytpunkter vid känslighetstester

Tolkningskriterierna för MIC (minsta hämmade koncentration) vid resistensbestämning har fastställts av europeiska kommittén för resistensbestämning (EUCAST) för temocillin och listas här:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Nationella kommittéer i Frankrike (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM) och Belgien (Société Belge d'Infectiologie et de Microbiologie Clinique/Belgische Vereniging voor Infectiologie en Klinische Microbiologie - Guide d'Infectiologie/Infectiologiegids SBIMC/BVIKM - IGGI) har fastställt nationella kriterier för känslighetstestning.

Känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter, och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov ska expertutlåtande inhämtas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av substansen vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Vanligen känsliga organismer:

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumonia*
- *Citrobacter spp.*
- *Pasteurella multocida*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus spp (indol +)*
- *Providencia stuartii*
- *Legionella pneumophila*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Salmonella Typhimurium*

- *Shigella sonnei*
- *Yersinia enterocolitica*
- *Brucella abortus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitides*

Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem:

- *Enterobacter spp*
- *Serratia marcescens*
- *Burkholderia cepacia*

Organismer med naturlig resistens:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp.*
- anaeroba organismer
- grampositiva organismer

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Resorption

Negaban säkerställer höga och ihållande serumkoncentrationer av temocillin:

Administrering	Genomsnittliga serumkoncentrationer (mg/l)			Andel som utsöndras i urinen inom 24 timmar
	Serumtopp	efter 6 tim	efter 12 tim	
i.m. injektion 1 g	70 efter 2 tim	40	18	78 %
i.v. injektion 1 g	172	25	12	72 %
i.v. injektion 2 g	269	47	16	79 %

Distribution

Bindningsgraden till serumproteiner beror av– koncentrationen av temocillin i serum. Vid 16 mg/l är bindningsgraden cirka 85 %.

Ihållande koncentrationer av temocillin uppnås i prostatavävnad, interstitialvätska, lymfvätska och lunga. Efter administrering av Negaban observerades följande genomsnittliga koncentrationer:

Perifer lymfa	1 g i.v.	efter 1 timme : 14,3 mg/l efter 2 timmar : 30,6 mg/l
Prostata	2 g i.v.	efter 2 timmar : 37,9 µg/g
Interstitialvätska (erhållen från cantharidin-inducerade hudblåsor)	1 g i.v.	efter 1 timme : 37,1 mg/l efter 3 timmar : 44,3 mg/l
Lunga	2 g i.v.	efter 30 min : 45 mg/kg

Endast mycket små mängder temocillin passerar över i cerebrospinalvätskan, utom vid meningit.

Eliminering

Halveringstiden är mycket lång jämfört med andra penicilliner:

- i.v. injektion: 4,5 timmar
- i.m. injektion: 5,4 timmar

Temocillins metabolism kan anses sakna klinisk relevans. Temocillin elimineras huvudsakligen genom tubulär utsöndring. Cirka 80 % av den administrerade dosen elimineras oförändrad inom 24 timmar via njurarna.

Efter intramuskulär injektion av 1 g temocillin observeras koncentrationer över 1 300 mg/l i urinen hos försökspersoner med normal njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Utsöndring kan fördröjas vid nedsatt njurfunktion. I en studie utförd på patienter med terminal njursvikt var eliminationshalveringstiden (median, 24–26 timmar) förlängd. 48 till 59 % av den kvarvarande koncentrationen avlägsnades genom intermittent hemodialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, engångs- och upprepad dos-toxicitet, mutagenitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Negaban får inte lösas i lösningar av natriumbikarbonat, proteiner eller proteinhydrolysat och lipider, eller i blod eller plasma.

Om Negaban ges samtidigt med en aminoglykosid får dessa två antibiotika inte blandas i sprutan eller i behållaren med infusionslösningen, eftersom det finns risk för förlorad effekt.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnade injektionsflaskor: 3 år

Beredda och utspädda lösningar: se detaljer om lämpliga spädningsvätskor och administreringstider i avsnitt 6.6.

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har demonstrerats i 24 timmar vid 25 °C för samtliga spädningsvätskor som rekommenderas för intravenös infusion.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnade injektionsflaskor: Förvaras och transporteras kallt (2 °C–8 °C).

Beredda och utspädda lösningar: Förvaras i skydd mot kyla. Se även avsnitt 6.3 och 6.6.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Negaban 1 g: kartong innehållande 1 injektionsflaska.

Negaban 2 g: kartong innehållande 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera eventuell oanvänd lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Beredning av lösning och administrering av Negaban

Standardiserade aseptiska tekniker ska följas vid beredning och administrering av lösningen.

Lösningarna ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar, praktiskt taget utan partiklar, ska användas.

Lösningen ska alltid användas omedelbart efter beredning och spädning.

Dos	Lämpliga spädningsvätskor	Beredning av lösning och administrering
<i>Intramuskulär injektion</i>		
1 g	Vatten för injektionsvätskor Fysiologiskt koksaltlösning Lidokainlösning 5 mg/ml (0,5%) eller 10 mg/ml (1 %) Lidokainlösning får inte administreras intravenöst.	För att bereda 1 g-dosen, stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 3 ml spädningsvätska i 1 injektionsflaska med Negaban 1 g. Dra ut nålen och skaka injektionsflaskan för att erhålla en klar lösning. Administrera omedelbart efter beredning.
<i>Intravenös injektion</i>		
1 g eller 2 g	Vatten för injektionsvätskor Fysiologiskt koksaltlösning	För att bereda en dos på 1 g, stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 10 ml spädningsvätska i 1 injektionsflaska med Negaban 1 g. För att bereda en dos på 2 g, stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 20 ml spädningsvätska i 1 injektionsflaska med Negaban 2 g. Dra ut nålen och skaka injektionsflaskan för att erhålla en klar lösning. Administrera under 3 till 4 minuter.
<i>Intermittent intravenös infusion</i>		
1 g eller 2 g	Vatten för injektionsvätskor Fysiologisk koksaltlösning (9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid) Glukoslösning 50 mg/ml (5 %) Ringers lösning Hartmanns lösning (Ringers laktat)	För att bereda 1 g-dosen, stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 10 ml spädningsvätska i 1 injektionsflaska med Negaban 1 g. För att bereda 2 g-dosen, stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 20 ml spädningsvätska i 1 injektionsflaska med Negaban 2 g. Dra ut nålen och skaka injektionsflaskan för att erhålla en klar lösning. Späd till 50, 100 eller 150 ml infusionsvätska, lösning. Administrera under 30 till 40 minuter.

Kontinuerlig infusion		
6 g	Vatten för injektionsvätskor Fysiologisk koksaltlösning (9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid) Glukoslösning 50 mg/ml (5 %) Ringers lösning Hartmanns lösning (Ringers laktat)	Negaban 1 g: stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 5 ml spädningsvätska till var och en av 6 injektionsflaskor. Negaban 2 g: stick en sprutnål genom injektionsflaskans förslutning och injicera 10 ml spädningsvätska till var och en av 3 injektionsflaskor. Dra ut nålen och skaka injektionsflaskan för att erhålla en klar lösning. Använd en 50 ml-spruta för att samla upp all lösning från injektionsflaskorna och justera volymen till 48 ml med samma spädningsvätska. Administrera lösningen under 24 timmar (2 ml/timme). Obs! En laddningsdos på 2 g temocillin är nödvändig innan den kontinuerliga infusionen påbörjas.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EUMEDICA Pharmaceuticals GmbH
Basler Straße 126
79540 Lörrach
Tyskland
Tel. +49 (0) 7621 424 7562
info@eumedicapharmaceuticals.de

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 g 68496
2 g 68497

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

A. Datum för det första godkännandet: 2026-02-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-06