

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Tobramycin EQL Pharma 40 mg/ml injektionsvätska, lösning

Tobramycin EQL Pharma 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 3 mg natriummetabisulfit.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, 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

För behandling av allvarliga infektioner orsakade av bakterier som är känsliga för tobramycin (se avsnitt 5.1), när mindre toxiska antimikrobiella läkemedel inte har effekt. I sådana fall kan Tobramycin EQL Pharma 40 mg/ml eller Tobramycin EQL Pharma 80 mg/ml injektionsvätska användas för behandling av följande sjukdomar:

- sjukhusförvärvade infektioner i nedre luftvägarna, inklusive svår pneumoni
- förvärrade infektioner i nedre luftvägarna hos patienter med cystisk fibros
- komplicerade och återkommande urinvägsinfektioner
- intraabdominella infektioner
- hud- och mjukdelsinfektioner, inklusive svåra brännskador
- endokardit

Särskilt vid livshotande infektioner då patogenen inte är känd, samt vid blandinfektioner med anaeroba och aeroba bakterier, systemisk *Pseudomonas*-infektion och vid behandling av patienter med nedsatt immunförsvar, främst neutropena patienter ges, Tobramycin EQL Pharma 40 mg/ml injektionsvätska eller Tobramycin EQL Pharma 80 mg/ml injektionsvätska vanligen som kombinationsbehandling, huvudsakligen tillsammans med betalaktamantibiotika eller antibiotika som har effekt mot anaeroba bakterier.

Hänsyn skall tas till officiella riktlinjer för ändamålsenlig användning av antibiotika.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

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          | Kreatininclearance | Doseringsintervall |
|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Serumkreatinin µmol/l | ml/min             | 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                 |

### *Pediatrisk population*

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.

### *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.

### Administreringssätt

Tobramycin EQL Pharma administreras intramuskulärt eller intravenöst. 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.

## **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.

Myasthenia gravis.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Eftersom aminoglykosider har eventuella nefro- och ototoxiska effekter ska patientens kliniska tillstånd övervakas noggrant under behandlingen. Om patientens 8:e hjärnnerv sedan tidigare har nedsatt funktion (t.ex. hörselnedsättning som härstammar från innerörat eller balansstörning) får tobramycin endast användas för behandling av livshotande infektioner. Alltid då det är möjligt

rekommenderas det att en serie hörselmätningar utförs om patienten är tillräckligt gammal för hörselmätningar och särskilt om patienten tillhör en riskgrupp. Övervakning av njurfunktionen samt den 8:e hjärnnervens funktion är nödvändig om patienten har bekräftats ha eller misstänks ha nedsatt njurfunktion samt då patientens njurfunktion till en början är normal, men tecken på nedsatt njurfunktion utvecklas under behandlingen (se avsnitt 4.8).

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. Dalvärdet på mer än 2 mg/l kan indikera vävnadsackumulation. Ackumulation, extrema maximalkoncentrationer, hög ålder och upprepad dosering kan bidra till risken för ototoxicitet och nefrotoxicitet. Svårt brännskadade patienter ska följas extra noga på ändrad farmakokinetik.

Urinen ska analyseras med avseende på ökad utsöndring av protein, epitelceller och cylindrar. Kreatininkoncentration i serum och kreatininclearance ska mätas regelbundet. När så är lämpligt, rekommenderas att en serie hörselmätningar utförs om patienten är tillräckligt gammal för hörselmätningar och särskilt om patienten tillhör en riskgrupp. Kalcium-, magnesium- och natriumkoncentrationen i serum ska övervakas.

Risken för toxisk reaktion är större hos patienter med nedsatt njurfunktion, hos äldre och uttorkade patienter och hos patienter som får höga doser och långvarig behandling samt vid upprepade behandlingsskurer. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med avvikelser i balans eller öronsnäcka (se avsnitt 4.8). Samtidig administrering av tobramycin med mycket kraftiga diuretika och andra medel med toxiska effekter på innerörat eller njurarna ska undvikas (se avsnitt 4.5). Om tecken på toxiska effekter på njurarna eller innerörat uppstår krävs det att dosen justeras eller användningen av läkemedlet avbryts.

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.

#### *Neuromuskulära störningar*

Neuromuskulär blockad och andningsförlamning har rapporterats hos djur vid administrering av flera gånger högre doser än de rekommenderade. Möjligheten att sådana reaktioner uppträder hos människor kan inte uteslutas, särskilt inte om läkemedlet administreras till patienter som får läkemedel som ger upphov till neuromuskulär blockad, anestetika eller massiva transfusioner av CPDA-blod (citrat-antikoagulerat blod). Om neuromuskulär blockad uppstår kan den upphävas genom att administrera kalciumsalter. Då aminoglykosider har neuromuskulärblockerande egenskaper bör försiktighet iaktas vid administrering till patienter som har neuromuskulär sjukdom, t.ex. Parkinsons sjukdom (Myasthenia gravis, se avsnitt 4.3).

#### Antibiotikaassocierad diarré

Antibiotikaassocierad diarré har rapporterats i samband med användning av tobramycin. Denna diagnos bör beaktas hos alla patienter som får diarré under behandlingen eller inom 2 månader efter behandling. Administreringen av tobramycin ska avbrytas om svår och/eller blodig diarré uppstår under behandlingen och lämplig behandling sätts in. Läkemedel som hämmar peristaltiken får inte ges (se avsnitt 4.8).

Om patienten har omfattande brännskador kan aminoglykosidernas farmakokinetiska egenskaper förändras och detta kan leda till lägre koncentrationer i serum. Övervakning av koncentrationerna är viktigt. Det är viktigt att se till att patienter som behandlas med aminoglykosider får i sig tillräckligt med vätska under behandlingen.

Betydliga mängder aminoglykosider kan absorberas från huden vid lokal irrigation eller administrering på huden och kan orsaka neuro- och nefrotoxicitet. Detta bör beaktas med tanke på den

totala dosen vid samtidig systemisk administrering.

#### *Pediatrisk population*

Tobramycin ska administreras med försiktighet till prematura och nyfödda barn eftersom njurarna i denna population inte är helt utvecklade. Detta leder till längre halveringstid i serum för läkemedlet.

#### *Korsallergi/-resistens*

Korsallergi och -resistens har visats bland aminoglykosider.

Tobramycin EQL Pharma 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**

#### *Muskelrelaxerande medel och eter/citratblod (se avsnitt 4.4)*

Eter och muskelrelaxerande medel eller stora mängder citratblod förstärker aminoglykosiders neuromuskulärblockerande effekt. Eventuell neuromuskulär blockad kan upphävas genom att administrera kalciumsalter.

#### *Metoxiflurananestesi*

Aminoglykosider kan öka metoxiflurans nefrotoxiska effekter. Allvarliga njursjukdomar är möjliga vid samtidig administrering. Anestesiologen ska informeras om att aminoglykosider används före kirurgiska ingrepp.

#### *Andra potentiellt nefro- eller ototoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4)*

På grund av den ökade risken för biverkningar är noggrann övervakning av patienter som samtidigt eller efter varandra behandlas med potentiellt nefro- eller ototoxiska läkemedel, t.ex. amfotericin B, kolistin, ciklosporin, takrolimus, cisplatin, vankomycin, polymyxin B, aminoglykosider, cefalotin eller loop-diuretika (såsom etakrynsyra eller furosemid) nödvändig.

Med läkemedel som innehåller cisplatin ska man beakta att den nefrotoxiska effekten av tobramycin kan vara förhöjd upp till 3–4 veckor efter administrering av cisplatin.

#### *Andra antibiotika*

Kombinationsbehandling med lämpliga antibiotika (t.ex. betalaktamer) kan leda till synergieffekt. Genom en kemisk reaktion kan dock tobramycin och betalaktamantibiotika bilda inaktiva amider. Därför får tobramycin och betalaktamantibiotika inte administreras via samma infusions slang. Om patienten har allvarligt nedsatt njurfunktion kan betalaktamantibiotika inaktivera tobramycin. Sådan inaktivering har inte setts hos patienter med normal njurfunktion som får läkemedlen via olika administreringsvägar.

#### *Diuretika*

Diuretika som administreras intravenöst kan öka aminoglykosiders toxicitet genom att ändra antibiotikakoncentrationen i serum och vävnader. En del diuretika kan också orsaka ototoxicitet och samtidig administrering kan därför öka risken för sådana biverkningar.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Tobramycin passerar placenta. Det finns inga tillförlitliga uppgifter om användning av tobramycin till gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på teratogena effekter av tobramycin (se avsnitt 5.3).

Aminoglykosider kan dock vara skadliga för fostret (t.ex. medfödd dövhet och nefrotoxicitet) vid höga systemiska koncentrationer hos gravida kvinnor. Då tobramycin kan utgöra en risk för fostret får det inte användas under graviditet såvida inte nyttan för mamman är större än de eventuella riskerna för fostret. Om exponering under graviditeten inträffar rekommenderas det att det nyfödda barnets hörsel

och njurfunktion kontrolleras.

#### Amning

Små mängder tobramycin utsöndras i bröstmjolk. Då tobramycin kan orsaka oto- och nefrotoxicitet hos spädbarnet måste ett beslut tas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tobramycin. Tobramycin kan skada barnets tarmflora. Om det ammande barnet får matsmältningsstörningar (tarmkandidos, diarré) måste ett beslut tas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med tobramycin.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Det saknas studier om läkemedlets effekt på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Om läkemedlet ges till öppenvårdspatienter ska försiktighet iakttas vid bilkörning och användning av maskiner på grund av eventuella biverkningar såsom yrsel.

#### **4.8 Biverkningar**

Tobramycin har visats ha oto- och/eller nefrotoxiska effekter. Njursvikt har i mindre vanliga fall observerats hos patienter som behandlas med tobramycin och är vanligen reversibelt efter att läkemedlet sätts ut. Toxicitet förekommer oftare hos patienter med nedsatt njurfunktion, hos patienter som får andra oto- eller nefrotoxiska läkemedel samt vid långvarig och upprepad behandling och/eller hos patienter som får högre doser än de rekommenderade. Hög ålder och uttorkningstillstånd kan öka risken för ototoxicitet.

| <b>Frekvens/<br/>Organsystem</b>   | <b>Vanliga<br/>(≥1/100,<br/>&lt;1/10)</b> | <b>Mindre<br/>vanliga<br/>(≥1/1000,<br/>&lt;1/100)</b> | <b>Sällsynta (≥1/10<br/>000, &lt;1/1 000)</b>                                                                                      | <b>Mycket<br/>sällsynta<br/>(&lt;1/10 000)</b>                                                                                                                              | <b>Ingen känd<br/>frekvens (kan<br/>inte beräknas<br/>från<br/>tillgängliga<br/>data)</b> |
|------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infektioner och infestationer      |                                           |                                                        |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                             | Superinfektion orsakad av patogener som är resistent mot tobramycin                       |
| Blodet och lymfsystemet            | Eosinofili                                | Leukopeni                                              | Anemi, granulocytopeni, trombocytopeni, leukocytos                                                                                 |                                                                                                                                                                             |                                                                                           |
| Immunsystem-sjukdomar              |                                           |                                                        | Överkänslighetsreaktioner inklusive feber orsakad av läkemedel och hudsjukdomar som beskrivs nedan under "Hud och subkutan vävnad" | Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive hudsjukdomar som beskrivs nedan under "Hud och subkutan vävnad" samt systemiska reaktioner, till och med anafylaktisk chock |                                                                                           |
| Psykiska sjukdomar                 |                                           |                                                        | Förvirring, desorientering                                                                                                         |                                                                                                                                                                             |                                                                                           |
| Centrala och perifera nervsystemet |                                           | Huvudvärk                                              | Letargi                                                                                                                            |                                                                                                                                                                             | Parestesier, stickningar i huden,                                                         |

| Frekvens/<br>Organsystem            | Vanliga<br>(≥1/100,<br><1/10)                                             | Mindre<br>vanliga<br>(≥1/1000,<br><1/100)                                      | Sällsynta (≥1/10<br>000, <1/1 000 | Mycket<br>sällsynta<br>(<1/10 000)                                                                                                                                                                                      | Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från<br>tillgängliga<br>data)                                                                             |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                                           |                                                                                |                                   |                                                                                                                                                                                                                         | muskelryckningar, kramper (tecken på neurotoxicitet), sömnhet, andningsdepression, skakningar, balansstörning, neuromuskulär blockad, se även avsnitt 4.4 |
| Sjukdomar i öron och balansorgan    | Hörselskada och balansstörning (hos patienter med njursvikt) *            | Hörselskada och balansstörning (hos patienter med normal njurfunktion) *       |                                   |                                                                                                                                                                                                                         | Svindel, rotatorisk yrsel                                                                                                                                 |
| Vaskulära sjukdomar                 | Tromboflebit                                                              |                                                                                |                                   |                                                                                                                                                                                                                         | Hypotension                                                                                                                                               |
| Magtarmkanalen                      |                                                                           | Illamående, kräkning                                                           | Diarré, se även avsnitt 4.4       |                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |
| Sjukdomar i hud och subkutan vävnad |                                                                           | Allergiskt utslag                                                              | Hudrodnad                         | Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, alopeci                                                                                                                                       |                                                                                                                                                           |
| Njur- och urinvägssjukdomar         | Försämrad njurfunktion (hos patienter med njursvikt), se även avsnitt 4.4 | Försämrad njurfunktion (hos patienter med normal njurfunktion), se avsnitt 4.4 |                                   | Akut njursvikt (symtomen kan vara progressiv ökning av koncentrationen av kreatinin, ureakväve och restkväve i serum, oliguri, cylindruri och progressiv proteinuri. Regelbunden kontroll är nödvändig, se avsnitt 4.4) |                                                                                                                                                           |

| Frekvens/<br>Organsystem                                         | Vanliga<br>( $\geq 1/100$ ,<br><1/10)                               | Mindre<br>vanliga<br>( $\geq 1/1000$ ,<br><1/100)                                      | Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1 000)                                              | Mycket<br>sällsynta<br>(<1/10 000) | Ingen känd<br>frekvens (kan<br>inte beräknas<br>från<br>tillgängliga<br>data) |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Allmänna symtom<br>och symtom vid<br>administrerings-<br>stället | Smärta och<br>lokala<br>reaktioner<br>vid<br>injektions-<br>stället |                                                                                        | Feber                                                                                 |                                    |                                                                               |
| Utredningar                                                      | Förhöjda<br>ASAT,<br>ALAT                                           | Förhöjt alkalisk<br>fosfatas, förhöjt<br>laktatdehydroge-<br>nas, förhöjt<br>bilirubin |                                                                                       |                                    |                                                                               |
| Metabolism och<br>nutrition                                      |                                                                     |                                                                                        | Hypokalcemi,<br>hypomagnesemi,<br>hyponatremi,<br>hypokalemi, se<br>även avsnitt 4.4. |                                    |                                                                               |

\*Biverkningar på den 8:e hjärnnervens hörsel- och balansgren har rapporterats. Sådana biverkningar var yrsel, svindel, susande och visslande ljud i öronen och försämrade hörselförnimmelser. Hörselnedsättning är vanligen reversibelt och visar sig till en början som oförmåga att höra höga ljudfrekvenser (se avsnitt 4.4.).

#### 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](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdosering

### *Symtom*

Tobramycin har ett smalt terapeutiskt fönster. Vid ackumulering av läkemedlet i kroppen (t.ex. som följd av försämrad njurfunktion) kan patienten drabbas av njurskada samt skada på hörsel–balansnerven. Dessutom kan neuromuskulär blockad eller andningsdepression förekomma.

### *Behandling*

#### Behandling av överdosering:

Avbryt behandlingen. Det finns ingen specifik antidot. Därför är det livsviktigt att upprätthålla urinflödet hos patienter med njurar som fungerar normalt. Tobramycin kan avlägsnas från blodet med hemodialys (vid peritonealdialys är elimineringen långsammare och inte kontinuerlig).

#### Behandling av neuromuskulär blockad:

Vid neuromuskulär blockad (vanligen som följd av interaktion, se avsnitt 4.5) rekommenderas intravenös administrering av kalciumklorid och andningsunderstöd vid behov.

## 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga aminoglykosider, ATC-kod: J01GB01.

#### Verkningsmekanism

Tobramycin är ett aminoglykosidantibiotikum som produceras av *Streptomyces tenebrarius*-bakterien. Dess baktericida effekt grundar sig på inhibering av proteinsyntesen, vilket förutsätter aktiv transport av tobramycin genom bakteriecellen, och detta sker inte under anaeroba förhållanden. Tobramycin binder sig till 30S-underenheten på den bakteriella ribosomen och inhiberar det första steget i proteinsyntesen, d.v.s. initieringen.

#### Farmakokinetiskt och farmakodynamiskt förhållande

De viktigaste farmakokinetiska och farmakodynamiska parametrarna för att förutspå tobramycins baktericida effekt är maximal koncentration i serum ( $C_{\max}$ ) och den lägsta koncentrationen som inhiberar respektive patogen (MIC). Ett  $C_{\max}$ /MIC-förhållande på 8:1 eller 10:1 anses orsaka effektiv bakteriedöd och hindra att bakterien börjar växa igen.

Tobramycin uppvisar post-antibiotisk effekt *in vitro* och *in vivo*. Den post-antibiotiska effekten gör att doseringsintervallet kan förlängas utan att effekten på de flesta gramnegativa bakterier försvinner.

#### Resistensmekanism(er)

Resistens kan bero på misslyckad genomträngning, låg affinitet för de bakteriella ribosomerna, effluxpumpar som avlägsnar flera olika slags läkemedel eller på att tobramycin inaktiveras av mikrobiella enzymer. Det är inte vanligt att resistens uppstår under behandlingen.

#### 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](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)>

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och tidsmässigt för vissa mikrobarter. Information om lokal resistens är önskvärd vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska experter tillfrågas när den lokala resistensprevalensen är sådan att nyttan med vissa läkemedel kan ifrågasättas, åtminstone för vissa typer av infektioner. Identifiering av patogenen (patogenerna) som orsakar sjukdomen och test av dess känslighet rekommenderas starkt.

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>Allmänt känsliga arter</b>                                     |
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Corynebacterium spp.</i>                                       |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)                               |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Citrobacter koseri</i>                                         |
| <i>Francisella tularensis</i>                                     |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                     |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                                         |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                      |
| <i>Proteus vulgaris</i>                                           |
| <i>Providencia rettgeri</i>                                       |
| <i>Salmonella spp.</i>                                            |
| <i>Shigella spp.</i>                                              |
| <i>Yersinia spp.</i>                                              |
|                                                                   |
| <b>Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem</b> |
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b>                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) <sup>+</sup>                  |
| <i>Staphylococcus</i> – koagulasnegativ <sup>+</sup>              |



|                                                   |
|---------------------------------------------------|
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b> |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                    |
| <i>Citrobacter freundii</i>                       |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> <sup>+</sup>        |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                       |
| <i>Escherichia coli</i>                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                      |
| <i>Morganella morganii</i>                        |
| <i>Proteus mirabilis</i>                          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                     |
| <i>Serratia marcescens</i>                        |
|                                                   |
| <b>Naturligt resistent organismer</b>             |
| <b><i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i></b> |
| <i>Enterococcus spp.</i>                          |
| <i>Streptococcus spp.</i>                         |
| <b><i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i></b> |
| <i>Alcaligenes denitrificans</i>                  |
| <i>Burkholderia cepacia</i>                       |
| <i>Legionella pneumophila</i>                     |
| <i>Providencia stuartii</i>                       |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>               |
| <b><i>Anaeroba arter</i></b>                      |
| <i>Alla anaeroba mikroorganismer</i>              |
| <b><i>Andra mikroorganismer</i></b>               |
| <i>Chlamydia spp.</i>                             |
| <i>Chlamydophila spp.</i>                         |
| <i>Mycoplasma spp.</i>                            |
| <i>Rickettsia spp.</i>                            |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                     |

Förkortningar:

MRSA = meticillinresistent *Staphylococcus aureus*

MSSA = meticillinkänslig *Staphylococcus aureus*

<sup>+</sup>I ett eller flera områden inom EU har allmänt hög (> 50 %) resistens observerats.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

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.

### Distribution

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.

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

### Eliminering

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. 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.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Toxicitet vid upprepade doser

Vid subkroniska och/eller kroniska toxicitetsstudier på råttor, hundar, katter och marsvin observerades dosberoende symtom på nefrotoxicitet efter parenteral administrering av tobramycin (ökad koncentration av ureakväve i blodet, proteinuri, kortikal tubulusnekros, förändringar i tubulusepitelet). Hos råttor förekom lindrig minskning av hematokrit, hemoglobin och erytrocytnivåer efter höga doser. Hos marsvin observerades dosberoende toxicitet i innerörat som riktade sig mot öronsnäckan vid tobramycindoser på 25–150 mg/kg kroppsvikt och hos hundar som fick en tobramycindos på 15 mg/kg kroppsvikt intramuskulärt konstaterades hörselnedsättning. Hos katter orsakade en tobramycindos på 40 mg/kg kroppsvikt muskel- och andningsförämning och en tobramycindos på 50 mg/kg kroppsvikt var förknippad med svår skada på innerörat.

#### Genotoxicitet och karcinogenicitet

Tobramycins mutagenitet har inte undersökts tillräckligt, men tidigare tester på mikroorganismer var negativa. Tobramycins karcinogenicitet har inte studerats.

#### Reproduktionstoxicitet

Hos honan och den nyfödda avkomman förekom tecken på ototoxicitet när tobramycin administrerades till marsvin i stora doser under den andra halvan av dräktigheten. Studier på andra djurarter har inte gett belägg för teratogenicitet, fostertoxicitet eller försämrad postnatal utveckling på grund av tobramycin.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumedetat  
Natriummetabisulfit  
Svavelsyra (för pH justering)  
Natriumhydroxid (för pH justering)  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Tobramycin EQL Pharma 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**

30 månader, öppnad.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas genast. Om produkten inte används genast är förvaringstid och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och bör vanligtvis inte överskrida 24 timmar vid förvaring i 2–8 °C.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasampuller.

Injektionsvätska 40 mg/ml: 10 x 2 ml, 60 x 2 ml.

Injektionsvätska 80 mg/ml: 10 x 2 ml, 60 x 2 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

### **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EQL Pharma AB  
Stortorget 1  
222 23 Lund  
Sverige

### **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

40 mg/ml: 64285

80 mg/ml: 64286

### **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2024-05-22

### **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2024-05-22