

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nebcina 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tobramycinsulfat tilsvarende tobramycin 40 mg/ml.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Alvorlige infeksjoner, fortrinnsvis der resistensundersøkelser har vist at andre, mindre toksiske midler ikke er effektive. Særlig indisert ved alvorlige Pseudomonas-infeksjoner.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administreres fortrinnsvis intramuskulært. Kan i de tilfeller hvor dette ikke er egnet, gis som intravenøs infusjon i løpet av 20 til 60 minutter, i de samme doser som anbefalt for intramuskulær administrering (se pkt. 6.6 Tilberedning). **Voksne:** Den normale døgndosen er 3 mg/kg fordelt på 3 like store doser. Ved livstruende infeksjoner kan dosen økes til 5 mg/kg/døgn, men denne skal reduseres til normal døgndose så snart pasientens kliniske tilstand tillater det. Anbefalt dosering til pasienter med normal nyrefunksjon er 1 mg/kg hver 8. time. Gjennomsnittlig dosering for pasienter som veier over 60 kg er 80 mg (2 ml) hver 8. time og for pasienter under 60 kg 60 mg (1,5 ml) hver 8. time. **Barn:** 3 mg/kg/døgn fordelt på 3 like store doser. Doseringen kan ved livstruende infeksjoner økes til 5 mg/kg/døgn fordelt på 3 like store doser, men denne skal reduseres til normal døgndose så snart pasientens kliniske tilstand tillater det. **Neonatale (under 1 uke gamle):** Doser opp til 4 mg/kg/døgn fordelt på 2 like store doser kan gis ved alvorlige infeksjoner. Ved behandling av nyfødte skal serumkonsentrasjonen følges under hele behandlingstiden. **Nedsatt nyrefunksjon:** Da tobramycin hovedsakelig utskilles via nyrene, er eliminasjonshastigheten avhengig av pasientens nyrefunksjon. Doseringen må derfor tilpasses pasientens serumkreatinin eller kreatininclearance. Se nedenstående skjema.

Nyrefunksjon		Dose hver 8. Time		Doserings-intervall	
Serum-kreatinin (µmol/liter)	Kreatinin-clearance (ml/minutt)	Vekt: 50 – 60 kg	Vekt: 60 – 80 kg	Vekt: 50-60 kg 60-80 kg	Dose: 60 mg 80 mg
<124	>70	60 mg	80 mg	8 timer	
124-172	69-40	30-60 mg	50-80 mg	12 timer	
173-296	39-20	20-25 mg	39-45 mg	18 timer	
297-473	19-10	10-18 mg	15-24 mg	24 timer	
474-667	9-5	5-9 mg	7-12 mg	36 timer	
≥668	≤4	2,5-4,5 mg	3,5-6 mg	48 timer	

Kontroll av serumkonsentrasjoner: I prøve tatt umiddelbart før ny dose bør konsentrasjonen ikke overstige 2 microgram/ml og i prøve tatt 1 time etter administrasjon bør konsentrasjonen

være minst 4 microgram/ml og ikke over 12 microgram/ml. Prøver bør tas det andre behandlingsdøgnet og senere 2-3 ganger per uke.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for innholdsstoffene og tidligere toksiske reaksjoner ovenfor aminoglykosider.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

På grunn av aminoglykosiders nefrotoksiske og ototosiske potensiale, bør pasientene være under nøye klinisk observasjon under behandlingen. Serumkonsentrasjonen av medikamentet må følges under behandlingen (se 4.2 Dosering). Overvåkning av nyrefunksjon og 8.hjernenervefunksjon anbefales hos alle pasienter. Risikoen for toksiske reaksjoner er større for pasienter med redusert nyrefunksjon, eldre, dehydrerte pasienter og for dem som står på høye doser og langtidsbehandling. Tegn på nefrotoksisitet eller ototoksisitet krever dosejustering eller seponering av medikamentet. Neuromuskulær blokada og respiratorisk paralyse er rapportert hos dyr etter doser flere ganger høyere enn anbefalt dose. Muligheten for slike reaksjoner hos mennesker kan ikke utelukkkes, og særlig dersom medikamentet gis til pasienter som får neuromuskulære blokkere, anestetika eller massive transfusjoner av citrat-antikoagulert blod. Om blokada inntreffer kan den reverseres med kaliumsalter.

Aminoglykosider kan forverre muskelsvakhet og bør brukes med forsiktighet til pasienter med neuromuskulære lidelser, som f.eks. myasthenia gravis, parkinsonisme eller spebarnsbotulisme. Hos pasienter med omfattende brannskader kan farmakokinetikken til aminoglykosider forandres og resultere i reduserte serumkonsentrasjoner.

Serumkonsentrasjonsmålinger er viktig. Under behandling med aminoglykosider er det viktig at pasientene er godt hydrert. Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk av neuro- og nefrotoksiske antibiotika lokalt. Det er påvist kryssallergi mellom aminoglykosidene.

Pasienter med mitokondrielle DNA-mutasjoner, spesielt nukleotid 1555 A til G-substitusjon i 12S rRNA-genet, kan ha høyere risiko for ototoksisitet, selv om pasientens aminoglykosidserumnivåer befant seg innenfor det anbefalte området. I tilfeller hvor det har vært aminoglykosidindusert døvhhet eller kjente mitokondrielle DNA-mutasjoner i 12S rRNA-genet i familien, kan det være nødvendig å vurdere andre behandlinger enn aminoglykosider.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjon

Furosemid: Ved samtidig administrering av furosemid og aminoglykosider minsker clearance av aminoglykosider, derav økt plasmakonsentrasjon og risiko for toksiske reaksjoner. Kombinasjonen bør unngås. Cefalosporiner: Samtidig bruk av cefalosporiner gir økt risiko for toksiske reaksjoner. Muskelrelakserende midler: Aminoglykosider kan forsterke den muskelrelakserende effekten. Ciklosporin: En additiv nyretoksisk effekt er sett ved samtidig bruk av ciklosporin og aminoglykosider ved nyretransplantasjon. Andre nyretoksiske medikamenter: Samtidig bruk av andre nyretoksiske legemidler bør unngås. F.eks: cisplatin, bacitracin, polymoksin B, colistin, amfotericin B, aciklovir, neomycin, vancomycin, zidovudin, teicoplanin. Antikonseptiva, P-piller: Antibiotika kan i sjeldne tilfeller redusere absorpsjonen og derav effekten av p-piller.

4.6 Graviditet og amming

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt fordi erfaring fra mennesker er utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter. Behandling med aminoglykosider som streptomycin ved graviditet har skadet fosterets hørselsnerve og ført til døvhhet. Det er ikke sett tilfeller av medfødte hørselskader etter behandling med nå godkjente aminoglykosider. Tobramycin skal ikke brukes ved graviditet.

Tobramycin går over i morsmelk. Beregnet dose barnet får i seg er 0,08 mg/kg og er 1,2 % av

terapeutisk dose. Det er ikke klarlagt om barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruker maskiner

Legemidlet antas ikke å påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De viktigste bivirkningene er ototoksiske reaksjoner og nefrotoksisitet.

Vanlige (> 1/100)	Generelle:	Smerter og lokal reaksjon på injeksjonsstedet
	Blod:	Eosinofili
	Sirkulatoriske:	Tromboflebitt
	Lever:	Stigning av transaminaser
	Ører:	Urogenitale: Forandring i nyrefunksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ototoksiske reaksjoner med cochlea- og vestibularispåvirkning hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Mindre vanlige:	Generelle:	Hodepine
	GI:	Kvalme, brekninger
	Lever:	Stigning av alkalisk fosfatase og LD
	Urogenitale:	Forandring i nyrefunksjon hos pasienter med normal nyrefunksjon.
	Ører:	Ototoksiske reaksjoner med cochlea- og vestibularispåvirkning hos pasienter med normal nyrefunksjon.

Sjeldne: (<1/1000)	Generelle:	Feber, letargi
	Blod:	Reduksjon av serumkalsium, magnesium, natrium, og kalium, anemi, granulocytopeni, trombocytopeni
	CNS:	Mental forvirring, desorientering
	GI:	Diare

Ototoksiske reaksjoner kan i noen tilfeller oppstå først etter avsluttet behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer: Nefrologiske og/eller neurologiske er rapportert, men alvorlighetsgraden av disse er avhengig av dose, pasientens nyrefunksjon, væskebalanse og alder, samt ev. samtidig bruk av andre potensielt toksiske preparater. Faren for toksisitet øker når doseringen overstiger 5 mg/kg/døgn hos voksne eller 7,5 mg/kg/døgn hos barn. **Behandling:** Pasienter med normal nyrefunksjon skal gis adekvat væske. Væskebalansen, kreatininclearance og serumverdien av tobramycin må følges nøye inntil serumverdien av tobramycin er under 2 mg/liter. Til pasienter med unormal nyrefunksjon, eller som har lengre elimineringshalveringstid enn 2 timer, kan hemodialyse benyttes for å få en raskere eliminasjon.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Bredspektret antibiotikum, aminoglykosid.

ATC-kode: J01G B01

Virkningsmekanisme: Virker på bakteriecellens proteinsyntese og har derved bactericid effekt.

Farmakodynamiske effekter: Kan ha effekt på både Gram-positive og Gram-negative bakterier og også i enkelte tilfeller være virksomt mot bakterier som er resistente mot andre aminoglykosider. Følgende mikroorganismer er vanligvis meget følsomme: Stafylokokker (inkl. penicillinaseproduserende og meticillinresistente), E. coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, indolpositive Proteus, Enterobacter aerogenes, Citrobacter, Providencia, Pseudomonas, samt Serratia.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon: Ved intramuskulær injeksjon oppnås maksimal serumkonsentrasjon etter 30-120 minutter. **Distribusjon:** Fordeles godt til både vev og kroppsvæsker, med unntagelse av cerebrospinalvæsken. **Eliminasjon:** Halveringstid i serum ved normal nyrefunksjon er ca. 2 timer. Denne forlenges imidlertid ved nedsatt nyrefunksjon. Tobramycin utskilles uforandret i urinen, hovedsakelig ved glomerulær filtrasjon. I løpet av 8 timer utskilles gjennomsnittlig 84 % av den inngitte mengde. **Pasientfaktorer:** Dosejustering er nødvendig ved nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ingen prekliniske data av sikkerhetsmessig betydning foreligger.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Fenol 5 mg, natriummetabisulfitt 1,44 mg, natriumedetat 0,1 mg, vann til injeksjonsvæsker ad 1 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Ved intravenøs infusjon må tobramycin ikke blandes med andre legemidler (jfr. pkt. 6.6).

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved romtemperatur (15-25°C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

40 mg/ml: Hetteglass: 10 x 1 ml, 10 x 2 ml

6.6 Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering

Ved intravenøs infusjon tilsettes dosen 100 eller 250 ml natriumklorid infusjonsvæske 9 mg/ml eller glukose infusjonsvæske 50 mg/ml. Andre legemidler skal ikke tilsettes. Til barn skal mengden oppløsningsmiddel være proporsjonalt mindre enn til voksne.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE (MT)

Eurocept International B.V.
Trapgans 5
1244 RL Ankeveen
Nederland

8. MT-NUMMER

Nebcina 40 mg/ml: 6161

9. MT-DATO FØRSTE GANG/SISTE FORNYELSE

Nebcina 40 mg/ml: 11. august 1976 / 31. august 2003

10. OPPDATERINGSDATO

09.12.2024