

Nebcina®

R EF

Meda

Injektionsvätska, lösning 40 mg/ml
(klar, färglös)

Antibakteriell aminoglykosid

Aktiv substans:

Tobramycin

ATC-kod:

J01GB01

Läkemedel från Meda omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Nebcina® injektionsvätska, lösning 40 mg/ml och 80 mg/ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-23.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

Dosering

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 isoxazolympenicillin. Vid behandling av infektioner orsakade av en kombination av aeroba och anaeroba bakterier bör Nebcina ges tillsammans med ett preparat aktivt mot anaeroba bakterier.

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 på grund av 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 upprepad 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 paralys 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".

Interaktioner

Se avsnitt Varningar och försiktighet *Varningar och försiktighet*.

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.

Trafik

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.

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	
Öron och balansorgan	Vestibularis påverkan med yrsel, svindel och cochleapåverkan med tinnitus, ljudsensationer, hörselnedsättning hos patienter	Vestibularis påverkan med yrsel, svindel och cochleapåverkan med tinnitus, ljudsensationer, hörselnedsättning hos patienter		

	med nedsatt njurfunktion	med normal njurfunktion		
Blodkärl	Tromboflebit			
Magtarm-kanalen		Illamående, kräkningar	Diarré	Svamp-infektion i munhålan
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, klåda, urtikaria		
Njurar och urinvägar	Påverkan på njurfunktion hos patienter med nedsatt njurfunktion	Påverkan på njurfunktionen hos patienter med normal njurfunktion		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Svamp-infektion i underlivet
Undersökningar	Stegring av transaminaserna	Stegring av alkaliska fosfataser, LD, bilirubin	Minskat serumkalcium, magnesium, natrium och kalium	
Allmänna symtom och/eller	Smärta och lokal reaktion på		Feber, letargi	

<i>symtom vid administrerings-stället</i>	injektionsstället			
--	-------------------	--	--	--

*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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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.

Farmakodynamik

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.

Farmakokinetik

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 halveringstid en 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.

Prekliniska uppgifter

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

Innehåll

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 natriummetabisulfit.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumedetat,
natriummetabisulfit,
svavelsyra (för pH-justering),
vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

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.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Obrutna glasampuller: 3 år.

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

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning.

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

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 40 mg/ml (klar, färglös)

10 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare

10 x 10 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning 80 mg/ml (klar, färglös)

10 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare:
tandläkare