

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infuusioneste, liuos
Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml

Yksi ml liuosta sisältää 1 mg:n tobramysiiniä.
Yksi 80 ml:n pullo sisältää 80 mg tobramysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 283 mg natriumia (kloridina) 80 ml:n pullossa.

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml

Yksi ml liuosta sisältää 3 mg tobramysiiniä.
Yksi 80 ml:n pullo sisältää 240 mg tobramysiiniä.
Yksi 120 ml:n pullo sisältää 360 mg tobramysiiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: 283 mg/425 mg natriumia (kloridina) 80 ml:n/120 ml:n pullossa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.
Kirkas, väritön, vesipohjainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tobramysiinille herkkien bakteerien aiheuttamien vaikeiden infektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1), kun vähemmän toksiset mikrobilääkkeet eivät tehoa. Tällaisessa tilanteessa Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusionestettä tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml -infuusionestettä voidaan käyttää seuraavien sairauksien hoitoon:

- sairaalaperäiset alempien hengitysteiden infektiot, vaikea pneumonia mukaan lukien
- alempien hengitysteiden infektioiden paheneminen kystistä fibroosia sairastavilla potilailla
- komplisoituneet ja toistuvat virtsatieinfektiot
- vatsansisäiset infektiot
- iho- ja pehmytkudosinfektiot, vaikeat palovammat mukaan lukien.

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusionestettä tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml -infuusionestettä annetaan tavallisesti yhdistelmähoitona, pääasiassa beetalaktaamiantibioottiin tai anaerobisiin bakteereihin tehoavaan antibioottiin yhdistettynä etenkin henkeä uhkaavissa infektioissa, kun taudinaiheuttajabakteeria ei tunneta, sekä anaerobisten ja aerobisten bakteerien sekainfektioissa, systeemisen *Pseudomonas*-infektion hoidossa sekä hoidettaessa potilaita, joiden immuunivaste on heikentynyt, kuten lähinnä neutropeeniset potilaat.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus, kun potilaan munuaisten toiminta on normaali

Aikuiset ja 12-17-vuotiaat nuoret

Vaikeat infektiot:

3 mg painokiloa kohden vuorokaudessa kerta-annoksena tai jaettuna yhtä suuriin annoksiin (1 mg/painokilo) 8 tunnin välein.

Henkeä uhkaavat infektiot:

Enintään 5 mg painokiloa kohden vuorokaudessa kerta-annoksena tai jaettuna yhtä suuriin annoksiin (1,66 mg/painokilo) 8 tunnin välein (toisinaan 1,25 mg/painokilo 6 tunnin välein). Annosta on pienennettävä heti, kun se on kliinisesti tarkoituksenmukaista.

Kystinen fibroosi:

Kystistä fibroosia sairastavilla potilailla tobramysiinin farmakokinetiikka voi olla muuttunut, joten annos voi olla tarpeen suurentaa 8–10 mg:aan painokiloa kohden vuorokaudessa jaettuna yhtä suuriin annoksiin, jotta hoitopitoisuudet seerumissa saavutetaan. Seerumin tobramysiinipitoisuutta on seurattava, koska se vaihtelee eri potilaiden välillä huomattavasti.

Infuusiotilavuus vuorokaudessa aikuisilla potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infuusioneste, liuos

Annos/ painokg/ vrk	Paino	Infuusion kokonaistilavuus vuorokaudessa					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		150 ml	180 ml	210 ml	240 ml	270 ml	300 ml
3,5 mg		175 ml	210 ml	245 ml	280 ml	315 ml	350 ml
4,0 mg		200 ml	240 ml	280 ml	320 ml	360 ml	400 ml
4,5 mg		225 ml	270 ml	315 ml	360 ml	405 ml	450 ml
5,0 mg		250 ml	300 ml	350 ml	400 ml	450 ml	500 ml
5,5 mg		275 ml	330 ml	385 ml	440 ml	495 ml	550 ml
6,0 mg		300 ml	360 ml	420 ml	480 ml	540 ml	600 ml
6,5 mg		325 ml	390 ml	455 ml	520 ml	585 ml	650 ml
7,0 mg		350 ml	420 ml	490 ml	560 ml	630 ml	700 ml
7,5 mg		375 ml	450 ml	525 ml	600 ml	675 ml	750 ml
8,0 mg		400 ml	480 ml	560 ml	640 ml	720 ml	800 ml
8,5 mg		425 ml	510 ml	595 ml	680 ml	765 ml	850 ml
9,0 mg		450 ml	540 ml	630 ml	720 ml	805 ml	900 ml
9,5 mg		475 ml	570 ml	665 ml	760 ml	850 ml	950 ml
10,0 mg		500 ml	600 ml	700 ml	800 ml	895 ml	1000 ml

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infuusioneste, liuos:

Annos/ painokg/ vrk	Paino	Infuusion kokonaistilavuus vuorokaudessa					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		50 ml	60 ml	70 ml	80 ml	90 ml	100 ml
3,5 mg		58 ml	70 ml	82 ml	93 ml	105 ml	117 ml
4,0 mg		67 ml	80 ml	93 ml	107 ml	120 ml	133 ml
4,5 mg		75 ml	90 ml	105 ml	120 ml	135 ml	150 ml
5,0 mg		83 ml	100 ml	117 ml	133 ml	150 ml	167 ml
5,5 mg		92 ml	110 ml	128 ml	147 ml	165 ml	183 ml
6,0 mg		100 ml	120 ml	140 ml	160 ml	180 ml	200 ml
6,5 mg		108 ml	130 ml	152 ml	173 ml	195 ml	217 ml
7,0 mg		117 ml	140 ml	163 ml	187 ml	210 ml	233 ml
7,5 mg		125 ml	150 ml	175 ml	200 ml	225 ml	250 ml
8,0 mg		133 ml	160 ml	187 ml	213 ml	240 ml	267 ml
8,5 mg		141 ml	170 ml	199 ml	226 ml	255 ml	284 ml
9,0 mg		149 ml	180 ml	211 ml	239 ml	270 ml	301 ml
9,5 mg		157 ml	190 ml	223 ml	252 ml	285 ml	318 ml
10,0 mg		165 ml	200 ml	235 ml	265 ml	300 ml	335 ml

Pediatriset potilaat (yli viikon ikäiset)

6–7,5 mg painokiloa kohden kerta-annoksena tai 2–2,5 mg painokiloa kohden 8 tunnin välein tai toisinaan 1,5–1,9 mg painokiloa kohden 6 tunnin välein.

Käytettävä annos sekä pullo koko riippuvat potilaan painosta. Annettava tilavuus ei saa ylittää potilaalle määritettyä annosta ja ehdottomasti on varmistettava, että potilaalle on annetaan oikea määrä valmistetta. Yliannostuksen välttämiseksi, laskettu annos on vedettävä pois pullosta ennen potilaalle antamista. Vaihtoehtoisesti voidaan tilavuus, jota ei tarvita, poistaa pullosta ennen lasketun annoksen antamista.

Lisäohjeita annossuositukseen

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusionesteen tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infuusionesteen tarkan annostuksen voi varmistaa käyttämällä infuusiopumppua.

Anto kerran vuorokaudessa

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml tai 3 mg/ml suositellaan antamaan kerran vuorokaudessa lukuun ottamatta tilanteita, joissa potilaan immuniteetti on heikentynyt (esim. neutropenia), potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, aiemmin esiintynyt tai parhaillaan merkkejä kuulon heikkenemisestä tai tasapainohäiriöitä, askites, laaja palovamma (yli 20 % ihosta) tai jos potilas on raskaana (ks. kohta 5.2).

Potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, tulisi antaa 5 mg/painokilo kerran vuorokaudessa. Tobramysiini annetaan tavallisesti annoksiin yhtä suuriin jaettuna 8 tunnin välein. Kokeelliset ja kliiniset tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, että kerran vuorokaudessa tapahtuva anto on tehon ja turvallisuuden kannalta edullisempi kuin useat annokset vuorokaudessa. Tobramysiinin antibioottinen jälkivaikutus on pitkäkestoinen (ks. kohta 5.1). Lisäksi on osoitettu, että sen bakterisidinen vaikutus on riippuvainen pitoisuudesta. Viimeisimmät *in vitro* ja *in vivo* -tutkimukset osoittavat, että aminoglykosidien kulkeutuminen munuaisten kuorikerrokseen ja sisäkorvaan saturoituu kohtalaisen pieninä seerumipitoisuuksina. Siksi munuusiin/sisäkorvaan varastoituu vähemmän aminoglykosidia silloin, kun tobramysiinin huippupitoisuudet seerumissa ovat suuremmat (vuorokautisen kerta-annoksen jälkeen) kuin tavanomaisen usean annoksen/vrk yhteydessä. Myös yhdistelmähoidon (esim. normaaleina annoksina annetun beetalaktaamiantibiootin) yhteydessä on mahdollista antaa koko vuorokausiannos yhtenä kerta-annoksena.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annostus

Aloitusannoksen 1 mg/kg jälkeen annosta on sovittava joko pienentämällä 8 tunnin välein annettavaa annosta (hoito-ohjelma 1) tai pidentämällä normaalien annosten antoväliä (hoito-ohjelma 2, ks. seuraava taulukko). Jos seerumin tobramysiinipitoisuutta ei voi mitata suoraan, annos on sovittava seerumin kreatiniinipitoisuuden tai kreatiniinipuhdistuman funktion perusteella olettaen, että nämä parametrit ja tobramysiinin puoliintumisaika korreloivat hyvin keskenään.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, ylläpitoannos on muutettava munuaisten toiminnan mukaisesti seuraavan ohjeen mukaan:

Alkuannoksen 1 mg/kg (*) jälkeinen ylläpitohoito munuaisten toiminnan funktiona sekä potilaan painon perusteella:

<i>Munuaisten toiminta</i>			<i>Hoito-ohjelma 1</i>		<i>Hoito-ohjelma 2</i>	
			<i>Sovitetut annokset, anto</i>		<i>Kiinteät annokset,</i>	
			<i>8 tunnin välein</i>		<i>antoväliä muutetaan</i>	
<i>Urea-</i>	<i>Seerumin</i>	<i>Kreatiniini-</i>	<i>Paino</i>		<i>Paino/annos</i>	
<i>typpi</i>	<i>kreatiniini</i>	<i>puhdistuma</i>	50–60 kg	60–80 kg	50–60 kg:	60–80 kg:
<i>mg/100 ml</i>	<i>mg/100 ml</i>	<i>(ml/min)**</i>			60 mg	80 mg
Normaali	≤ 1,3	≥ 70	60 mg	80 mg	8 tunnin välein	
≤ 20						
21–34	1,4–1,9	69–40	30–60 mg	50–80 mg	12 tunnin välein	
35–49	2,0–3,3	39–20	20–25 mg	30–45 mg	18 tunnin välein	
50–65	3,4–5,3	19–10	10–18 mg	15–24 mg	24 tunnin välein	
66–74	5,4–7,5	9–5	5–9 mg	7–12 mg	36 tunnin välein	
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4	2,5–4,5 mg	3,5–6 mg	48 tunnin välein	

(*) Henkeä uhkaavissa infektioissa voidaan antaa lisäannoksia, jotka ovat puolet suositellusta annoksesta. Kun potilaan tila on kohentunut, on palattava normaaleihin annoksiin.

(**) Kreatiniinipuhdistuman laskemiseksi munuaisten toiminnan on oltava vakaa eli veren ureapitoisuuksien on oltava vakaat.

Vaihtoehtoinen menetelmä 8 tunnin välein annettavan pienennetyn annoksen laskemiseksi (kun potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus on vakaa ja tiedossa) on jakaa normaali, suositeltu annos potilaan kreatiniinipitoisuudella (mg/100 ml). Jotta antotiheys voidaan laskea tunteina, tavallisesti riittää, kun potilaan seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/100 ml) kerrotaan kuudella.

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, jos hoito on pitkäkestoinen ja toteutetaan suurilla annoksilla, jos potilas on imeväisikäinen tai pikkulapsi ja jos potilaalla on toksisten reaktioiden lisäriskitekijöitä, annos on tarkistettava määrittämällä seerumin tobramysiinipitoisuus ja annosta on tällöin tarvittaessa korjattava.

Seerumin enimmäispitoisuuden on oltava 4–10 mikrogrammaa/ml, pienimmän pitoisuuden ennen seuraavan annoksen antamista tulisi olla alle 2 mikrogrammaa/ml, jotta toksiset hättävähäikutukset voidaan välttää.

Hemodialyysi: Annosta on muutettava jokaisen dialyysikerran jälkeen yksilöllisesti seerumin tobramysiinipitoisuuden mukaisesti. Hemodialyysin jälkeen tavallisesti suositeltava tobramysiiniannos on puolet kyllästysannoksesta.

Läkkäät potilaat:

Läkkäät saattavat tarvita pienemmän ylläpitoannoksen kuin nuoremmat aikuiset, jotta plasmassa saavutetaan hoidon kannalta riittävä pitoisuus.

Lihavuus:

Asianmukainen vuorokausiannos voidaan laskea perustuen potilaan arvioituun ihannepainoon, johon lisätään 40 % ylipainosta.

Hoidon kesto

Hoidon tavanomainen kesto on 7–10 päivää. Pitkäaikaishoito voi olla tarpeen vaikeahoitoisten tai komplisoituneiden infektioiden yhteydessä. Potilaan munuaisten, kuulon ja tasapainoainin toimintaa suositellaan seuraamaan, koska yli 10 päivää kestävä hoidon yhteydessä munuais- ja neurotoksisten vaikutusten ilmaantuminen on todennäköisempää.

Antotapa

Laskimoon.

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusioneste tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml -infuusioneste on tarkoitettu annettavaksi vain infuusiona laskimoon. Suositeltu antoaika on 30 minuuttia, mutta sitä voidaan pidentää enintään 60 minuuttiin (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille aminoglykosideille tai kohdassa 6.1. mainituille apuaineille.
- Myasthenia gravis.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska aminoglykosideilla on mahdollisia munuais- ja ototoksisia vaikutuksia, potilaan kliinistä tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana. Tobramysiiniä saa käyttää vain henkeä uhkaavien infektioiden hoitoon, jos potilaan kahdeksannen aivohermon toiminta on jo ennestään heikentynyt (esim. sisäkorvan hypakusia tai tasapainohäiriö). Aina kun mahdollista, potilaalle suositellaan tekemään sarja kuulomittauksia, jos potilas on riittävän vanha kuulomittaukseen ja etenkin jos potilas kuuluu riskiryhmään. Munuaisten toiminnan ja kahdeksannen aivohermon toiminnan seuranta on välttämätöntä, jos potilaalla on osoitettu tai epäillä olevan munuaisten vajaatoimintaa sekä silloin, jos potilaan munuaisten toiminta on aluksi normaali, mutta hänelle ilmaantuu hoidon aikana munuaisten toimintahäiriöön viittaavia merkkejä (ks. kohta 4.8).

Seerumin tobramysiinipitoisuutta on seurattava hoidon aikana aina, kun se on mahdollista. Seerumin pitoisuuksien seuranta on erityisen tärkeää, jos potilaalla tiedetään olevan munuaisten vajaatoimintaa. Jos alin pitoisuus seerumissa (mitattu jokaisen annos antovälin lopussa) on yli 2 mikrogrammaa/ml, se saattaa viitata kumuloitumiseen kudoksiin ja tätä on vältettävä joko annosta pienentämällä tai antoväliä pidentämällä. Jos enimmäispitoisuus seerumissa (mitattu välittömästi infuusion päättymisen jälkeen) on pitkään yli 12 mikrogrammaa/ml (etenkin useiden vuorokauden aikana annettavien annosten yhteydessä), se saattaa liittyä toksisiin vaikutuksiin ja sitä on vältettävä (ks. kohta 4.2).

Virtsan on tutkittava proteiinien, solujen ja lieriöiden lisääntyneen erityksen toteamiseksi. Seerumin kreatiinipitoisuus tai kreatiinipuhdistuma on mitattava säännöllisin väliajoin. Aina kun mahdollista, potilaalle suositellaan tekemään sarja kuulomittauksia, jos potilas on riittävän vanha kuulomittaukseen ja etenkin, jos potilas kuuluu riskiryhmään. Seerumin kalsium-, magnesium- ja natriumpitoisuutta on seurattava.

Toksisten reaktioiden riski on suurempi, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, jos potilas on iäkäs, hänen elimistönsä on kuivunut ja jos potilas saa suuria annoksia ja pitkäkestoista hoitoa sekä toistuvia hoitokuureja. Potilaan hoidossa on oltava varovainen, jos hänellä on tasapainon tai korvan simpukkaan liittyviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.8). Tobramysiinin samanaikainen annostelu hyvin voimakkaiden diureettien ja yleensä muiden sisäkorva- tai munuaistoksisten aineiden yhteydessä on vältettävä (ks. kohta 4.5). Munuais- tai sisäkorvatoksisuuteen liittyvien merkkien ilmaantuminen edellyttää annoksen muuttamista tai lääkkeen käytön lopettamista.

Hermolihasen häiriöt

Hermo-lihassalpausta ja hengityshalvausta on raportoitu eläimillä, kun niille on annettu moninkertaisesti suositusannoksia suurempia annoksia. Tällaisten reaktioiden ilmaantumisen mahdollisuutta ihmiselle ei voida sulkea pois etenkään, jos lääkettä annetaan hermo-lihassalpausta aiheuttavia lääkkeitä, anesteetteja tai verensirtoina hyvin suurina määrinä CPDA-verta (sitraatilla

antikoaguloitu veri) saaville potilaille. Jos hermo-lihassalpaus ilmaantuu, se voidaan kumota antamalla kalsiumsuoloja. Koska aminoglykosideilla on hermo-lihassalpausta aiheuttavia vaikutuksia, niitä on annettava varoen potilaille, joilla on neuromuskulaarinen sairaus, esim. Parkinsonin tauti (Myasthenia gravis, ks. kohta 4.3).

Antibiootin aiheuttama ripuli

Antibiootin aiheuttamaa ripulia on raportoitu tobramysiinin käytön yhteydessä. Kaikilla potilailla, joille kehittyi ripuli hoidon aikana tai 2 kahden kuukauden kuluessa hoidon jälkeen, nämä diagnoosit on otettava huomioon. Tobramysiinin anto on lopetettava, jos hoidon aikana esiintyy vaikeaa ja/tai veristä ripulia sekä aloitettava tarkoituksen mukainen hoito. Peristaltiikkaa hidastavia lääkkeitä ei saa antaa (ks. kohta 4.8).

Jos potilaalla on laajoja palovammoja, aminoglykosidien farmakokineettiset ominaisuudet saattavat muuttua ja johtaa pitoisuuksien pienenemiseen seerumissa. Pitoisuuksien seuranta on tärkeää. Aminoglykosidihoitoa saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä on tärkeää huolehtia hoidon aikana. Aminoglykosidit saattavat imeytyä huomattavina määrinä kehon pinnalta huuhtoutumalla tai iholle annosteltuna ja saattavat aiheuttaa neuro- ja munuaistoksisuutta. Tämä on huomioitava kokonaisannoksessa samanaikaisen systeemisen annon yhteydessä.

Pediatriset potilaat

Tobramysiiniä on annettava varoen keskosille ja vastasyntyneille, koska heidän munuaisensa eivät ole täysin kehittyneet. Tämä johtaa valmisteen puoliintumisajan pitenemiseen seerumissa.

Ristiallergia/-resistenssi

Aminoglykosidien kesken on osoitettu esiintyvän ristiallergiaa ja ristiresistenssiä.

Apuaineet

1 ml Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -valmistetta sisältää 0,15 mmol (tai 3,45 mg) natriumia ja 80 ml sisältää 12,3 mmol (tai 283 mg) natriumia.

1 ml Tobramycin B. Braun 3 mg/ml -valmistetta sisältää 0,15 mmol (tai 3,45 mg) natriumia, 80 ml sisältää 12,3 mmol (tai 283 mg) natriumia ja 120 ml sisältää 18,5 mmol (tai 425 mg) natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Liuos on isotoninen. Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusio-liuoksen tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml -infuusio-liuoksen natrium- ja kloridisisältö on otettava huomioon tilanteissa, joissa natriumin ja kloridin antaminen saattaa olla kliinisesti haitallista. Infusoitava liuosmäärä on otettava huomioon, kun lasketaan vuorokauden aikana laskimoon annettavien ylläpito-aineiden määrää, etenkin lapsipotilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lihaskalantit ja eetteri/sitraattiveri (ks. kohta 4.4)

Eetteri ja lihasrelaksantit tai suuret sitraattiverimäärät voimistavat aminoglykosidien hermo-lihassalpausta aiheuttavaa vaikutusta. Mahdollinen hermo-lihassalpaus voidaan kumota antamalla kalsiumsuoloja.

Metoksifluraanianestesia

Aminoglykosidit saattavat lisätä metoksifluraanin munuaistoksisia vaikutuksia. Vakavat munuaissairaudet ovat mahdollisia samanaikaisen annon yhteydessä. Anestesia-työntekijöille on ilmoitettava aminoglykosidien käytöstä ennen kirurgista toimenpidettä.

Muut mahdollisesti munuais- tai ototoksiset aineet (ks. kohta 4.4)

Jos potilas saa samanaikaisesti tai peräkkäin mahdollisesti oto- tai munuaistoksisia aineita, esim. amfoterisiini B:tä, kolistiiniä, siklosporiinia, takrolimuusia, sispaltiinia, vankomysiiniä, polymyksiini B:tä, aminoglykosideja, kefalotiinia tai loop-diureetteja, kuten etakryynihappoa tai furosemidia, hänen tilaansa on seurattava tarkoin haittavaikutusriskin suurenemisen vuoksi.

Sisplatiinia sisältävien lääkevalmisteiden yhteydessä on huomioitava, että tobramysiinin munuaistoksisuus saattaa voimistua vielä 3–4 viikkoa tällaisten lääkeaineiden antamisen jälkeen.

Muut antibiootit

Yhdistelmähoito sopivien antibioottien (esim. beetalaktaamien) kanssa saattaa johtaa synergistiseen vaikutukseen. Tobramysiini ja beetalaktaamiantibiootit kykenevät muodostamaan inaktiivisia amideja kemiallisen reaktion avulla. Siksi tobramysiiniä ja beetalaktaamiantibiootteja ei saa antaa saman infuusioletkun kautta.

Jos potilaalla on vakava munuaisten vajaatoiminta, beetalaktaamiantibiootit saattavat inaktivoida tobramysiinin. Tällaista inaktivaatiota ei ole havaittu potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali ja joille lääkevalmisteet annetaan eri antoreittien kautta.

Diureetit

Laskimoon annettavat diureetit saattavat lisätä aminoglykosidien toksisuutta muuttamalla seerumin ja kudosten antibioottipitoisuutta. Myös osa diureeteista saattaa aiheuttaa ototoksisuutta, joten samanaikainen anto saattaa johtaa tämänkaltaisten haittavaikutusten riskin suurenemiseen.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tobramysiini läpäisee istukan. Ei ole olemassa tarkkoja tietoja tobramysiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet eivät viittaa siihen, että tobramysiinillä olisi teratogeenisiä vaikutuksia (ks. 5.3). Aminoglykosidit voivat kuitenkin aiheuttaa sikiölle haittaa (esim. synnyntäisen kuurouden ja munuaistoksisuutta), kun raskaana olevalla naisella on ollut suuria systeemisiä pitoisuuksia. Koska tobramysiini saattaa aiheuttaa riskin sikiölle, sitä ei saa käyttää raskauden aikana elleivät hyödyt äidille ole sikiölle aiheutuvia riskejä suuremmat. Jos altistus tapahtuu raskauden aikana, vastasyntyneen lapsen kuulo ja munuaisten toiminta on suositeltavaa tutkia.

Imetys

Tobramysiini erittyy pieninä määrinä rintamaitoon. Koska tobramysiinistä saattaa aiheutua imeväisikäiselle oto- ja munuaistoksisuutta, on päätettävä joko lopettaa imettäminen tai keskeyttää/lopettaa tobramysiinihoito. Tobramysiini saattaa vaurioittaa lapsen suolistobakteerikantaa. Jos imetylle lapselle ilmaantuu ruoansulatushäiriöitä (suoliston kandidoosi, ripuli), on päätettävä joko lopettaa imettäminen tai keskeyttää/lopettaa tobramysiinihoito.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos lääkettä annetaan avohoitopotilaille, ajamisessa ja koneiden käytössä on oltava varovainen mahdollisten haittavaikutusten, kuten heitehuimauksen, vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Tobramysiinillä on osoitettu oto- ja/tai munuaistoksisia vaikutuksia. Tobramysiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu melko harvoin munuaisten vajaatoimintaa, joka korjaantuu tavallisesti lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen. Toksisuutta esiintyy useammin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, jotka saavat muita oto- tai munuaistoksisia aineita, sekä pitkäaikaishoidossa ja toistuvassa hoidossa ja/tai potilailla, jotka ylittävät suositellun annostuksen. Korkea ikä ja elimistön kuivumistila saattavat suurentaa ototoksisuuden vaaraa.

Vähintään mahdollisesti hoitoon liittyvät haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti.

Esiintymistiheys/ Elinluokka	Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko yleinen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä)

					arviointiin)
Infektiot					Tobramysiinille resistenttien patogeenein aiheuttama superinfektio
Veri ja imukudos	Eosinofilia	Leukopenia	Anemia, granulositytopenia, trombosytopenia, leukosytoosi		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyyssreaktiot mukaan lukien kutina, lääkitykseen liittyvä kuume ja ihosairaudet, jotka on kuvattu alle kohdassa ”Iho ja ihonalainen kudos”	Vakavat yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien ihosairaudet, jotka on kuvattu alle kohdassa ”Iho ja ihonalainen kudos” sekä systeemiset reaktiot, jopa anafylaktinen sokki	
Psyykkiset häiriöt			Sekavuus, desorientaatio		
Hermosto		Päänsärky	Letargia		Parestesiat, ihon kihelmöinti, lihasten nykiminen, kouristukset (merkki neurotoksisuudesta), uneliaisuus, hengityksen lamaantuminen, vapina. tasapainohäiriö. hermo-lihassalpaus ks. myös kohta 4.4
Kuulo ja tasapainoelin	Kuulovaurio ja tasapainohäiriö (munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla)*	Kuulovaurio ja tasapainohäiriö (potilailla, joilla munuaisten vajaatoiminta on normaali)*			Heitehuimaus, kiertoahuimaus
Verisuonisto	Tromboflebiitti				Hypotensio
Ruoansulatuselimistö		Pahoinvointi, oksentelu	Ripuli ks. myös kohta 4.4		
Iho ja ihonalainen kudos		Allerginen ihottuma	Ihon punoitus	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, alopekia	
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaisten toiminnan heikkeneminen (munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) ks. myös kohta 4.4	Munuaisten toiminnan heikkeneminen (potilailla, joilla munuaisten vajaatoiminta on normaali) ks. myös kohta 4.4		Akuutti munuaisten vajaatoiminta (oireita voivat olla etenevä seerumin kreatiniini-, ureatyyppi- ja jäännöstyyppi-pitoisuuksien suureneminen,	

				oliguria, sy lindruria ja etenevä proteinuria. Säännöllinen seuranta on tarpeen, ks. kohta 4.4)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kipu ja paikallisreaktiot injektiokohdassa		Kuume		
Tutkimukset	Kohonnut ASAT, ALAT	Kohonnut alkalinen fosfataasi, kohonnut laktatidehydrogenaasi, kohonnut bilirubiini			
Aineenvaihdunta ja ravitus			Hypokalsemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypokalemia ks. myös kohta 4.4		

* Kahdeksannen aivohermon kuulo-tasapainohermohaaraan kohdistuvia haittavaikutuksia on raportoitu. Tällaisia vaikutuksia olivat huimaus, heitehuimaus, suhisevat ja viheltävät äänet korvissa ja kuulohavaintojen heikentyminen. Kuulonvaja on yleensä korjautuva ja ilmaantuu aluksi kyvyttömyytenä kuulla korkeita äänitaajuuksia (ks. kohta 4.4)

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusioneste tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infuusioneste sisältävät natriumia. Natriumia sisältäviä liuoksia on käytettävä erityisen varoen silloin, kun potilaalla on vaara, että natrium kertyy elimistöön tai natriumylikuormituksesta aiheutuu komplikaatioita.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Tobramysiinin terapeuttinen ikkuna on kapea. Jos lääkeaine kumuloituu elimistöön (esim. munuaisten toiminnan heikkenemisen seurauksena), potilaalle saattaa kehittyä munuaisvaurio sekä kuulo-tasapainohermion vaurio. Lisäksi voi esiintyä hermo-lihassalpausta tai hengityksen lamaantumista.

Hoito

Yliannostuksen hoito:

Lopeta lääkkeen käyttö. Spesifistä vasta-ainetta ei ole. Tämän vuoksi virtsanerityksen ylläpitäminen on elintärkeää potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti. Tobramysiini voidaan poistaa verestä hemodialyysin avulla (peritoneaalidialyysin avulla eliminaatio on hitaampaa ja katkonaista).

Hermo-lihassalpausten hoito:

Hermo-lihassalpausten yhteydessä (tavallisesti yhteisvaikutuksen aiheuttama, ks. kohta 4.5) kehoitetaan antamaan kalsiumkloridia laskimoon ja avustamaan hengitystä tarvittaessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut aminoglykosidit, ATC-koodi: J01GB01

Vaikutustapa:

Tobramysiini on aminoglykosidiantibiootti, joka tuotetaan *Streptomyces tenebrarius* -bakteerissa. Sen bakterisidinen aktiivisuus perustuu proteiinisynteesin estoon, mikä edellyttää tobramysiinin aktiivista kulkeutumista bakteerisolun läpi, eikä sitä tapahdu anaerobisissa olosuhteissa. Tobramysiini sitoutuu bakteerin ribosomin 30S-alayksikköön ja estää proteiinisynteesin ensimmäistä vaihetta eli initiaatiota.

Farmakokineettinen ja farmakodynaaminen suhde

Tärkeimmät farmakokineettiset ja farmakodynaamiset parametrit tobramysiinin bakterisidisen vaikutuksen ennustamiseksi ovat seerumin huippupitoisuus (C_{max}) ja kutakin taudinaiheuttajaa estävä pienin pitoisuus (MIC). C_{max}/MIC -suhteen 8:1 tai 10:1 katsotaan aiheuttavan bakteerien tehokkaan kuoleman ja estävän bakteerien uudelleenkasvua.

Tobramysiinillä on osoitettu antibioottinen jälkivaikutus *in vitro* ja *in vivo*. Antibioottisen jälkivaikutuksen vuoksi antoväliä voidaan pidentää ilman että teho useimpia gramnegatiivisia bakteereja vastaan häviää.

Resistenssin mekanismi(t)

Resistenssi saattaa johtua läpäisyn epäonnistumisesta, heikosta affiniteetista bakteerien ribosomeihin, usean lääkeaineen poistopumppujärjestelmästä tai mikrobien entsyymien tobramysiiniä inaktivoivasta vaikutuksesta. Resistenssin ilmaantuminen hoidon aikana ei ole tavallista.

Raja-arvot

Tobramysiinin EUCAST-raja-arvot ovat seuraavat:

Organismi	EUCAST-raja-arvot (mg/l)	
	S ≤	R ≥
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	4	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1
Ei-lajikohtaiset raja-arvot	2	4

Hankitun resistenssin vallitsevuus saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri mikrobilajeilla. Paikallinen tieto resistenssitilanteesta on suotavaa vaikeita infektiota hoidettaessa. Tarvittaessa on syytä pyytää asiantuntijoilta neuvoa silloin, kun paikallisen resistenssin vallitsevuuden perusteella tietyn lääkeaineen käytön hyödyllisyys on ainakin joidenkin infektiotyyppien osalta kyseenalainen. Kyseessä olevan taudinaiheuttajan (olevien taudinaiheuttajien) selvittäminen ja herkkyden testaaminen on erittäin suositeltavaa.

Yleisesti herkät lajit (EUCAST-raja-arvojen mukaan)
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<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</i> spp.

<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia spp.</i>
Lajit, joiden yhteydessä hankitus ta resistenssistä voi muodostua ongelma
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)⁺</i>
<i>Staphylococcus – coagulase-negative⁺</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes⁺</i>
<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>
Luontaisesti resistentit organismit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikro-organismit</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikro-organismit</i>
<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobiset lajit</i>
<i>Kaikki anaerobiset mikro-organismit</i>
<i>Muut mikro-organismit</i>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Rickettsia spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

Lyhenteet:

MRSA = metisilliinille resistentti *Staphylococcus aureus*

MSSA = metisilliinille herkkä *Staphylococcus aureus*

⁺Yhdellä tai useammalla EU:n alueella on havaittu yleisesti suurta (> 50 %) resistenssiä.

Eri antibioottien välinen synergia

Tobramysiinin ja kefalosporiinin yhdistelmä saattaa olla myös synergisesti aktiivinen tiettyjä gramnegatiivisia taudinaiheuttajia (*Pseudomonas aeruginosa*) vastaan. G-penisilliinin ja tobramysiinin yhdistelmällä on synergistinen bakterisidinen vaikutus joitakin *Enterococcus faecalis* -kantoja vastaan *in vitro* (kannat, joiden fenotyypin resistenssi on vähäinen). Tällä yhdistelmällä ei kuitenkaan ole synergistisiä vaikutuksia muita, läheistä sukua olevia mikro-organismeja, kuten *Enterococcus faecium* ja *Enterococcus faecalis* -kantoja vastaan, joiden fenotyypin resistenssi on voimakas.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml -infuusioneste tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml -infuusioneste annetaan laskimoon. Tobramysiini ei imeydy merkittävässä määrin suolistosta suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. Seerumin keskimääräinen tobramysiinin huippupitoisuus 4–6 mikrogrammaa/ml mitataan 30–60 minuuttia sen jälkeen, kun painoon suhteutettu annos 1 mg/kg on annettu injektiona lihakseen. Kun valmiste annetaan lyhytkestoisena, 15–30 minuuttia kestävästä infuusiona, saavutetaan vastaavat pitoisuudet. Kun tobramysiini annetaan lyhytkestoisena, 30 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon annoksena 10 mg painokiloa kohden vuorokaudessa kolmeen annokseen jaettuna, kystistä fibroosia sairastavien aikuispotilaiden tobramysiinin huippupitoisuus oli 10,5 mikrogrammaa/ml ja minimipitoisuus oli 1,3 mikrogrammaa/ml. Kun sama vuorokausiannos annettiin kerran vuorokaudessa 60 minuutin kestoisena, huippupitoisuudeksi mitattiin 19,9 mikrogrammaa/ml. Vaikeiden gramnegatiivisten infektioiden hoidossa huippupitoisuuden seerumissa tulisi olla 4–10 mikrogrammaa/ml. Pienimmän pitoisuuden seerumissa tulisi olla alle 2 mikrogrammaa/ml.

Jakaantuminen

Kun tobramysiini annetaan parenteraalisesti, se läpäisee vähäisessä määrin vain vaurioitumattoman veri-kammioneste-esteen, joten silmän lasiaisnesteessä, kammionesteessä ja sidekalvokudoksessa on havaittu tätä antibioottia vain vähäisinä pitoisuuksina.

Tobramysiinin keskimääräinen jakaantumistilavuus on 0,22 l/kg, mikä vastaa solunulkoista tilaa. Elimistä suurin pitoisuus havaitaan munuaisissa. Selektiivinen solunotto ja/tai hidastunut vapautuminen johtavat rikastumiseen etenkin tubulussoluissa ja sisäkorvan imunesteessä.

Kudoksista pienimmät pitoisuudet mitataan keskushermostossa. Tobramysiinin siirtyminen aivo-selkäydinnesteeseen on vähäistä myös aivokalvotulehduksen yhteydessä. Tobramysiinipitoisuus on pieni myös sapessa. Toistuva anto tulehdusprosessien yhteydessä johtaa hoidollisesti aktiivisiin pitoisuuksiin vatsakalvon, keuhkopussin ja nivelpussin tulehdusnesteessä.

Tobramysiini ei sitoudu seerumin proteiineihin.

Tobramysiini läpäisee istukkaesteen, ja sikiössä havaittavat pitoisuudet saattavat olla 20 % pitoisuuksista äidin plasmassa. Ihmisen rintamaitoon erittyä vain pieniä aminoglykosidipitoisuuksia.

Biotransformaatio

Tobramysiini ei metaboloitu elimistössä.

Eliminaatio

Tobramysiini erittyy lähes yksinomaan munuaisten kautta glomerulusfiltraation avulla mikrobiologisesti aktiivisessa muuttumattomassa muodossa. Puoliintumisaika on eliminaatiovaiheessa keskimäärin 2–3 tuntia. 8–12 tuntia tämän jälkeen tapahtuu vapautuminen syvistä nestetiloista, kuten munuaiskuoresta. 24 tunnin kuluessa 93 % tobramysiiniannoksesta on eliminoitunut virtsan mukana. Dialyysihoitoa saavilla potilailla 25–70 % annetusta annoksesta saattaa poistua elimistöstä, mutta tämä riippuu dialyysin kestosta ja tyypistä.

Erityiset potilasryhmät

Sikiöiästä riippuen keskosten ja vastasyntyneiden jakaantumistilavuus saattaa olla huomattavasti suurempi, ja se pienenee iän mukana. Täysiaikaisena syntyneillä imeväisikäisillä eliminaation puoliintumisaika plasmasta on raportoitu olevan keskimäärin 4,6 tuntia ja imeväisikäisillä, joiden syntymäpaino oli alhainen, se oli keskimäärin 8,7 tuntia. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, seerumin antibioottipitoisuus on yleensä suurempi ja tämän potilasryhmän annosta on muutettava vastaavasti (ks. kohta 4.2). Jos potilaalla on vaikeita palovammoja, puoliintumisaika seerumista saattaa lyhentyä, mikä saattaa johtaa odotettua pienempiin pitoisuuksiin seerumissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistettujen annosten toksisuus

Rotilla, koirilla, kissoilla ja marsuilla tehdyissä subkroonisissa ja/tai kroonisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin annosriippuvaisia munuaistoksia oireita tobramysiinin parenteraalisen annon jälkeen (veren ureatyyppipitoisuuden suureneminen, proteinuria, kortikaalinen tubulusnefroosi, tubulusten epiteelin muutokset). Rotilla esiintyi suurten annosten jälkeen vähäistä hematokriitin, hemoglobiiniarvojen ja erytrosyyttimäärien pienenemistä. Marsuilla havaittiin

simpukkaan kohdistuvaa annosriippuvaista sisäkorvatoksisuutta tobramysiiniannoksilla 25–150 mg/painokg, ja yhdellä tobramysiiniannoksen 15 mg/painokg lihakseen saaneella koiralla todettiin kuulonvajaus. Kissoille tobramysiiniannos 40 mg/painokg aiheutti lihas- ja hengityshalvauksen ja tobramysiiniannokseen 50 mg/painokg liittyi vaikea sisäkorvan vaurio.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Tobramysiinin mutageenisuutta ei ole tutkittu riittävästi, mutta aiemmat mikro-organismeilla tehdyt kokeet olivat negatiivisia. Tobramysiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Reproduktiotoksisuus

Emoilla ja vastasyntyneillä pennuilla esiintyi ototoksisuuteen viittaavia merkkejä, kun tobramysiiniä annettiin marsuille suurina annoksina tiineyden jälkimmäisen puoliskon aikana. Muilla eläinlajeilla tehdyistä tutkimuksista ei saatu näyttöä teratogeenisuudesta, sikiötoksisuudesta tai tobramysiinin aiheuttamasta postnataalisen kehityksen heikkenemisestä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml:
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi
riikkihappo (pH:n säätöön)

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml:
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi
kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Aminoglykosideja ei saa milloinkaan sekoittaa samaan infuusionesteeseen beetalaktaamiantibioottien (esim. penisilliinit, kefalosporiinit) kanssa, koska se saattaa aiheuttaa yhdistelmän toisen aineen fyysis-kemiallisen inaktivaation. Kun tobramysiini annetaan yhdessä penisilliinin tai kefalosporiinin kanssa, kumpikin lääkeaine on annettava erikseen ja kumpaakin lääkevalmistetta on käytettävä suositeltuina annoksina. Tobramysiini on yhteensopimaton hepariinin kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta, avaamaton

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, antoa edeltävä käytönaikainen säilytysaika ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost

Tobramycin 1 mg/ml:
80 ml:n LDPE-pullo
pakkauskoost
10 × 80 ml

20 × 80 ml

Tobramycin 3 mg/ml:

80 ml:n tai 120 ml:n LDPE-pullo

pakkauskoot:

10 × 80 ml

20 × 80 ml

10 × 120 ml

20 × 120 ml

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain yhtä käyttökertaa varten. Hävitä pullo ja käyttämätön sisältö käytön jälkeen.

Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Vain kirkas liuos, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa, voidaan käyttää.

Liuos on annettava steriileillä antovälineillä aseptista tekniikkaa käyttäen. Antolaite on esitäytettävä liuoksella, jotta estetään ilman pääsy antolaitteisiin.

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infuusioneste tai Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infuusioneste ovat käyttövalmiita liuoksia eikä niitä saa laimentaa ennen annostelua.

Katso lisätietoja kohdasta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen, Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen, Saksa

Puh.: +49/5661/71-0

Faksi: +49/5661/71-4567

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

1 mg/ml: 23512

3 mg/ml: 23513

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.4.2009 / 11.02.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.7.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml

1 ml lösning innehåller 1 mg tobramycin.

En flaska med 80 ml innehåller 80 mg tobramycin.

Hjälpämne med känd effekt: 283 mg natrium (som klorid) i en flaska med 80 ml.

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml

1 ml lösning innehåller 3 mg tobramycin.

En flaska med 80 ml innehåller 240 mg tobramycin.

En flaska med 120 ml innehåller 360 mg tobramycin.

Hjälpämne med känd effekt: 283 mg/425 mg natrium (som klorid) i en flaska med 80 ml/120 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös, vattenbaserad lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av svåra infektioner förorsakade av bakterier som är känsliga för tobramycin (se avsnitt 5.1), när mindre toxiska antimikrobiella läkemedel inte har effekt. I sådana fall kan Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska eller Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska 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.

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 B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska eller Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska 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

Dosering till patienter med normal njurfunktion

Vuxna och ungdomar i åldern 12–17 år

Svåra infektioner:

3 mg per kg kroppsvikt per dag som engångsdos eller uppdelat i lika stora doser (1 mg/kg kroppsvikt) med 8 timmars mellanrum.

Livshotande infektioner:

Högst 5 mg per kg kroppsvikt per dag som engångsdos eller uppdelat i lika stora doser (1,66 mg/kg kroppsvikt) med 8 timmars mellanrum (ibland 1,25 mg/kg kroppsvikt med 6 timmars mellanrum). Dosen måste minskas så snart det är kliniskt ändamålsenligt.

Cystisk fibros:

Hos patienter med cystisk fibros kan tobramycins farmakokinetik vara förändrad och för att uppnå terapeutiska koncentrationer i serum kan dosen behöva ökas till 8–10 mg per kg kroppsvikt per dag uppdelat i lika stora doser. Tobramycinkoncentrationen i serum måste kontrolleras eftersom den varierar betydligt mellan patienter.

Infusionsvolym per dag till vuxna patienter med normal njurfunktion

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska, lösning

Dos/ kg kroppsvikt/dag	Vikt	Total infusionsvolym per dag					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
3,0 mg		150 ml	180 ml	210 ml	240 ml	270 ml	300 ml
3,5 mg		175 ml	210 ml	245 ml	280 ml	315 ml	350 ml
4,0 mg		200 ml	240 ml	280 ml	320 ml	360 ml	400 ml
4,5 mg		225 ml	270 ml	315 ml	360 ml	405 ml	450 ml
5,0 mg		250 ml	300 ml	350 ml	400 ml	450 ml	500 ml
5,5 mg		275 ml	330 ml	385 ml	440 ml	495 ml	550 ml
6,0 mg		300 ml	360 ml	420 ml	480 ml	540 ml	600 ml
6,5 mg		325 ml	390 ml	455 ml	520 ml	585 ml	650 ml
7,0 mg		350 ml	420 ml	490 ml	560 ml	630 ml	700 ml
7,5 mg		375 ml	450 ml	525 ml	600 ml	675 ml	750 ml
8,0 mg		400 ml	480 ml	560 ml	640 ml	720 ml	800 ml
8,5 mg		425 ml	510 ml	595 ml	680 ml	765 ml	850 ml
9,0 mg		450 ml	540 ml	630 ml	720 ml	805 ml	900 ml
9,5 mg		475 ml	570 ml	665 ml	760 ml	850 ml	950 ml
10,0 mg		500 ml	600 ml	700 ml	800 ml	895 ml	1000 ml

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska, lösning:

Dos/ kg	Vikt	Total infusionsvolym per dag					
		50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg

kroppsvikt/dag						
3,0 mg	50 ml	60 ml	70 ml	80 ml	90 ml	100 ml
3,5 mg	58 ml	70 ml	82 ml	93 ml	105 ml	117 ml
4,0 mg	67 ml	80 ml	93 ml	107 ml	120 ml	133 ml
4,5 mg	75 ml	90 ml	105 ml	120 ml	135 ml	150 ml
5,0 mg	83 ml	100 ml	117 ml	133 ml	150 ml	167 ml
5,5 mg	92 ml	110 ml	128 ml	147 ml	165 ml	183 ml
6,0 mg	100 ml	120 ml	140 ml	160 ml	180 ml	200 ml
6,5 mg	108 ml	130 ml	152 ml	173 ml	195 ml	217 ml
7,0 mg	117 ml	140 ml	163 ml	187 ml	210 ml	233 ml
7,5 mg	125 ml	150 ml	175 ml	200 ml	225 ml	250 ml
8,0 mg	133 ml	160 ml	187 ml	213 ml	240 ml	267 ml
8,5 mg	141 ml	170 ml	199 ml	226 ml	255 ml	284 ml
9,0 mg	149 ml	180 ml	211 ml	239 ml	270 ml	301 ml
9,5 mg	157 ml	190 ml	223 ml	252 ml	285 ml	318 ml
10,0 mg	165 ml	200 ml	235 ml	265 ml	300 ml	335 ml

Pediatriska patienter (äldre än en vecka)

6–7,5 mg per kg kroppsvikt som engångsdos eller 2–2,5 mg per kg kroppsvikt med 8 timmars mellanrum eller ibland 1,5–1,9 mg per kg kroppsvikt med 6 timmars mellanrum.

Dos och flaskstorlek som ska användas beror på patientens vikt. Volymen som administreras får inte överstiga den dos som fastställts för patienten och det ska absolut säkerställas att patienten får rätt mängd läkemedel. För att undvika överdosering ska den beräknade dosen dras upp från flaskan innan den ges till patienten. Alternativt kan den volym som inte behövs tas bort från flaskan innan den beräknade dosen administreras.

Ytterligare instruktioner om doseringsrekommendationer

Korrekt dosering av Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska och Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska kan säkerställas genom att använda infusionspump.

Administrering en gång dagligen

Det rekommenderas att Tobramycin B. Braun 1 mg/ml och 3 mg/ml administreras en gång dagligen, förutom i situationer där patientens immunförsvar är nedsatt (t.ex. neutropeni), till patienter med svår njursvikt, tidigare eller nuvarande tecken på nedsatt hörsel eller balansstörningar, askites, omfattande brännskada (över 20 % av huden) eller till gravida patienter (se avsnitt 5.2).

Patienter med normal njurfunktion ska få 5 mg/kg kroppsvikt en gång dagligen.

Tobramycin administreras vanligen uppdelat i lika stora doser med 8 timmars mellanrum.

Experimentella och kliniska studier har dock visat att administrering en gång dagligen är fördelaktigare än dosering flera gånger dagligen ur effekt- och säkerhetssynpunkt. Tobramycins post-antibiotiska effekt är lång (se avsnitt 5.1). Dessutom har det visats att dess baktericida effekt är koncentrationsberoende. De senaste *in vitro*- och *in vivo*-studierna visar att upptaget av aminoglykosider i njurbarken och innerörat mäts vid tämligen låga serumkoncentrationer. Därför lagras en mindre mängd aminoglykosid i njurarna/innerörat vid högre maximala koncentrationer av tobramycin i serum (efter daglig engångsdos) än vid sedvanlig dosering flera gånger om dagen. Också vid kombinationsbehandling (t.ex. med betalaktamantibiotika i normal dos) kan hela den dagliga dosen ges som engångsdos.

Dosering till patienter med njursvikt

Efter startdosen på 1 mg/kg ska dosen anpassas antingen genom att minska den dos som ges med 8 timmars mellanrum (behandlingsschema 1) eller genom att förlänga det normala doseringsintervallet (behandlingsschema 2, se tabell nedan). Om tobramycinkoncentrationen i serum inte kan mätas direkt

ska dosen anpassas på basen av kreatininkoncentrationen i serum eller på basen av kreatininclearance, genom att anta att dessa parametrar och tobramycins halveringstid korrelerar väl.

Om patientens njurfunktion är nedsatt ska underhållsdosen justeras i enlighet med njurfunktionen enligt följande instruktioner:

Underhållsbehandling på basen av njurfunktionen soch patientens vikt efter startdosen på 1 mg/kg (*)

Njurfunktion			Behandlingsschema 1 Anpassade doser, administrering med 8 timmars mellanrum		Behandlingsschema 2 Fasta doser, doseringsintervallet ändras	
Urea- kväve mg/100 ml	Serum- kreatinin mg/100 ml	Kreatinin- clearance (ml/min)**	Vikt 50–60 kg	60–80 kg	Vikt/dos 50–60 kg 60 mg	60–80 kg 80 mg
Normal ≤ 20	≤ 1,3	≥ 70	60 mg	80 mg	med 8 timmars mellanrum	
21–34	1,4–1,9	69–40	30–60 mg	50–80 mg	med 12 timmars mellanrum	
35–49	2,0–3,3	39–20	20–25 mg	30–45 mg	med 18 timmars mellanrum	
50–65	3,4–5,3	19–10	10–18 mg	15–24 mg	med 24 timmars mellanrum	
66–74	5,4–7,5	9–5	5–9 mg	7–12 mg	med 36 timmars mellanrum	
≥ 75	≥ 7,6	≤ 4	2,5–4,5 mg	3,5–6 mg	med 48 timmars mellanrum	

(*) Vid livshotande infektioner kan ytterligare doser som är hälften av rekommenderad dos ges. När patientens tillstånd förbättrats ska en återgång till normala doser ske.

(**) Vid beräkning av kreatininclearance ska njurfunktionen vara stabil, d.v.s. ureakoncentrationen i blodet ska vara stabil.

Ett alternativt sätt för att beräkna minskad dos vid administrering med 8 timmars mellanrum (när patientens kreatininkoncentration i serum är stabil och känd) är att dela normal rekommenderad dos med patientens kreatininkoncentration (mg/100 ml). För att beräkna doseringsfrekvensen i timmar räcker det i allmänhet att multiplicera patientens kreatininkoncentration i serum (mg/100 ml) med sex. Om patienten har njursvikt, om behandlingen är långvarig och genomförs med höga doser, om patienten är ett spädbarn eller litet barn och om patienten har ytterligare riskfaktorer för en toxisk reaktion ska dosen kontrolleras genom att mäta tobramycinkoncentrationen i serum och dosen ska i så fall justeras vid behov.

För att undvika toxiska biverkningar ska högsta koncentration i serum vara 4–10 mikrog/ml och lägsta koncentration före administrering av nästa dos ska vara under 2 mikrog/ml.

Hemodialys: Efter varje dialystillfälle ska dosen justeras individuellt i enlighet med tobramycinkoncentrationen i serum. Efter hemodialys är rekommenderad tobramycindos vanligen hälften av mättnadsdosen.

Äldre patienter:

Äldre kan behöva en lägre underhållsdos än yngre vuxna för att uppnå terapeutiska koncentrationer i plasma.

Fetma:

Lämplig dygnsdos kan beräknas på basen av patientens uppskattade idealvikt till vilken 40 % av övervikten läggs till.

Behandlingens längd:

Vanlig behandlingens längd är 7–10 dagar. Långtidsbehandling kan vara nödvändig vid svårbehandlade eller komplicerade infektioner. Det rekommenderas att patientens njurfunktion samt hörsel- och balanssinne kontrolleras eftersom risken för nefro- och neurotoxiska effekter är större vid över 10 dagars behandling.

Administreringsätt

Intravenös användning.

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska och Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska är endast avsedda för intravenös infusion. Rekommenderad administreringstid är 30 minuter, men administreringstiden kan ökas till högst 60 minuter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra aminoglykosider eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- 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. 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. hjärnnervens funktion är nödvändig om patienten har bekräftats ha eller misstänks ha njursvikt samt då patientens njurfunktion till en början är normal, men tecken på njurfunktionsrubbing utvecklas under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Tobramycinkoncentrationen i serum ska övervakas under behandling alltid då det är möjligt. Övervakning av serumkoncentrationen är särskilt viktig om det är känt att patienten har njursvikt. Om lägsta koncentration i serum (mätt i slutet av varje doseringsintervall) är över 2 mikrog/ml kan det tyda på ansamling i vävnader och detta bör undvikas antingen genom att minska dosen eller förlänga doseringsintervallet. Om högsta koncentration i serum (mätt omedelbart efter avslutad infusion) länge är över 12 mikrog/ml (särskilt i samband med dosering under flera dygn) kan toxiska effekter uppstå och detta bör undvikas (se avsnitt 4.2).

Urinen bör undersökas med avseende på ökad utsöndring av protein, celler och urincylindrar. Kreatininkoncentration i serum och kreatininclearance ska mätas med regelbundna mellanrum. 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. 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 behandlingsskuror. Försiktighet bör iaktas vid behandling av patienter med avvikelser i balans eller örönsnäck (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.

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 iakttas 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.

Pediatrik population

Tobramycin ska administreras med försiktighet till premature och nyfödda 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.

Hjälpämnen

1 ml Tobramycin B. Braun 1 mg/ml innehåller 0,15 mmol (eller 3,45 mg) natrium och 80 ml innehåller 12,3 mmol (eller 283 mg) natrium.

1 ml Tobramycin B. Braun 3 mg/ml innehåller 0,15 mmol (eller 3,45 mg) natrium, 80 ml innehåller 12,3 mmol (eller 283 mg) natrium och 120 ml innehåller 18,5 mmol (eller 425 mg) natrium.

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats en saltfattig kost.

Lösningen är isoton. Natrium- och kloridhalten i Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska och Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska ska beaktas i situationer då administrering av natrium och klorid kan vara kliniskt skadligt. Vid beräkning av dygnsdosen av intravenösa underhållsvätskor ska volymen av infusionsvätska beaktas, särskilt hos pediatrika patienter.

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 aminoglykosidernas 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 eventuellt 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 öka ännu 3–4 veckor efter administrering av dessa medel.

Andra antibiotika

Kombinationsbehandling med lämpliga antibiotika (t.ex. betalaktamer) kan leda till synergieffekt. Genom en kemisk reaktion kan tobramycin och betalaktamantibiotika bilda inaktiva amider. Därför får tobramycin och betalaktamantibiotika inte administreras via samma infusions slang.

Om patienten har allvarlig njursvikt 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 Graviditet och amning

Graviditet

Tobramycin passerar placenta. Det finns inga noggranna 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) då den gravida kvinnan haft höga systemiska koncentrationer. 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 bröstmjölk. 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 undersökningar om läkemedlets effekt på körförmågan eller förmågan att använda maskiner. Om läkemedlet ges till poliklinikpatienter ska försiktighet iaktas vid bilkörning och användning av maskiner på grund av eventuella biverkningar såsom svindel.

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 medel 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.

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med behandling anges nedan enligt organsystem och absolut frekvens.

Frekvens/Organsystem	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)
Infektioner och infestationer				
Blodet och lymfsystemet	Eosinofili	Leukopeni	Anemi, granulocytopeni, trombocytopeni, leukocytos	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner inklusive klåda, läkemedelsfeber 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 störningar			Förvirring, desorientering	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Letargi	
Öron och balansorgan	Hörselskada och balansstörning (hos patienter med njursvikt)*	Hörselskada och balansstörning (hos patienter med normal njurfunktion)*		
Blodkärl	Tromboflebit			
Magtarmkanalen		Illamående, kräkning	Diarré, se även avsnitt 4.4	
Hud och subkutan vävnad		Allergiskt utslag	Hudrodnad	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, alopeci
Njurar och urinvägar	Försämrad njurfunktion (hos patienter	Försämrad njurfunktion (hos patienter med		Akut njursvikt (symtom kan vara progressiv ökning av

	med njursvikt), se även avsnitt 4.4	normal njurfunktion), se även avsnitt 4.4		koncentrationen av kreatinin, ureakväve och restkväve i serum, oliguri, cylindruri och progressiv proteinuri. Regelbunden kontroll är nödvändig, se avsnitt 4.4)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Smärta och lokala reaktioner vid injektionsstället		Feber	
Undersökningar	Förhöjda ASAT, ALAT	Förhöjt alkaliskt fosfat, förhöjt laktatdehydrogenas, förhöjt bilirubin		
Metabolism och nutrition			Hypokalcemi, hypomagnesemi, hyponatremi, hypokalemi, se även avsnitt 4.4	

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

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska och Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska innehåller natrium. Lösningar som innehåller natrium ska användas särskilt försiktigt då det finns risk för att natrium ansamlas i kroppen eller att natriumöverbelastning orsakar komplikationer hos patienten.

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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

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 -förhållandet 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.

Gränsvärden

Tobramycins EUCAST-värden är följande:

Organism	EUCAST-gränsvärden (mg/l)	
	S ≤	R ≥
<i>Enterobacteriaceae</i>	2	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	4	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	4	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	1
Icke-artspecifika gränsvärden	2	4

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.

Allmänt känsliga arter (enligt EUCAST-gränsvärden)

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Corynebacterium spp.

Listeria monocytogenes

Staphylococcus aureus (MSSA)

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia spp.</i>
Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)⁺</i>
<i>Staphylococcus – koagulasnegativ⁺</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes⁺</i>
<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>
Naturligt resistent organismer
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Alcaligenes denitrificans</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaeroba arter</i>
<i>Alla anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Andra mikroorganismer</i>
<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 = meticillin känslig *Staphylococcus aureus*

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

Synergi mellan olika antibiotika

Kombinationen tobramycin och cefalosporin kan också ha synergieffekt mot vissa gramnegativa patogener (*Pseudomonas aeruginosa*). Kombinationen G-penicillin och tobramycin har baktericid synergieffekt mot vissa *Enterococcus faecalis*-stammar *in vitro* (stammar av fenotyp med låg

resistens). Kombinationen har ändå inte synergieffekt mot andra nära besläktade mikroorganismer, såsom mot *Enterococcus faecium* och *Enterococcus faecalis* stammar av fenotyp med hög resistens.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska och Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska administreras intravenöst. Tobramycin absorberas inte i betydande grad från tarmen efter oral administrering. Tobramycins genomsnittliga maximala koncentration i serum på 4–6 mikrog/ml uppmäts 30–60 minuter efter att viktanpassad dos om 1 mg/kg administrerats som intramuskulär injektion. När läkemedlet ges som en 15–30 minuters kort infusion uppnås motsvarande koncentrationer. När tobramycin ges som en 30 minuters kort intravenös infusion med dosen 10 mg per kg kroppsvikt per dag uppdelat i tre doser är maximal tobramycinkoncentration hos vuxna patienter med cystisk fibros 10,5 mikrog/ml och minsta koncentration 1,3 mikrog/ml. När samma dygnsdos administrerades en gång dagligen under 60 minuter uppmättes en maximal koncentration på 19,9 mikrog/ml. Vid behandling av svåra gramnegativa infektioner ska den maximala koncentrationen i serum vara 4–10 mikrog/ml. Minska koncentration i serum ska vara under 2 mikrog/ml.

Distribution

När tobramycin administreras parenteralt passerar det i liten grad genom endast oskadad blod-kammarvätskabariär och bara små koncentrationer av detta antibiotikum har observerats i ögats glaskropps-vätska, kammarvätska och konjunktiva-lvävnad.

Tobramycins genomsnittliga distributionsvolym är 0,22 l/kg, vilket motsvarar det extracellulära rummet. Bland organen observeras den högsta koncentrationen i njurarna. Selektivt upptag i cellerna och/eller fördröjd frisättning leder till anrikning särskilt i tubuluscellerna och innerörats lymfa.

I vävnaderna uppmäts den lägsta koncentrationen i centrala nervsystemet. Överföringen av tobramycin till hjärn-ryggmärgsvätskan är liten, också vid hjärnhinneinflammation. Tobramycinkoncentrationen är liten också i galla. Upprepad administrering vid inflammationsprocesser leder till terapeutiskt aktiva koncentrationer i bukhinnans, lungsäckens och ledkapselns exsudat.

Tobramycin binder inte till proteiner i serum.

Tobramycin passerar placenta och koncentrationer som observeras hos fostret kan vara 20 % av koncentrationerna i moderns plasma. Endast små mängder aminoglykosider utsöndras i bröstmjölk hos människa.

Metabolism

Tobramycin metaboliseras inte i kroppen.

Eliminering

Tobramycin utsöndras nästan uteslutande via njurarna genom glomerulär filtration i mikrobiologiskt aktiv oförändrad form. I elimineringskedet är halveringstiden i genomsnitt 2–3 timmar. 8–12 timmar efteråt sker frigörelse från djupa vätskerum, såsom njurbarken. Inom 24 timmar har 93 % av tobramycindosen eliminerats med urinen.

Hos patienter som får dialys kan 25–70 % av den administrerade dosen avlägsnas från kroppen, men detta beror på dialystiden och -typen.

Särskilda patientgrupper

Beroende på gestationsålder kan distributionsvolymen hos prematurer och nyfödda barn vara betydligt större och minskar med åldern. Hos fullgångna spädbarn har halveringstiden för elimination från plasma rapporterats vara i genomsnitt 4,6 timmar och hos spädbarn med låg födelsevikt var den i genomsnitt 8,7 timmar. Om patientens njurfunktion är försämrad är antibiotikakoncentrationen i serum vanligen högre och hos denna patientgrupp måste dosen justeras i enlighet med detta (se avsnitt 4.2). Om patienten har svåra brännskador kan halveringstiden i serum förkortas vilket kan leda till lägre koncentrationer i serum än förväntat.

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 andningsförlamning 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

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml:
natriumklorid
vatten för injektionsvätskor
svavelsyra (för justering av pH)

Tobramycin B. Braun 3 mg/ml:
natriumklorid
vatten för injektionsvätskor
saltsyra (för justering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Aminoglykosider får aldrig blandas i samma infusionsvätska som betalaktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner) eftersom det kan orsaka fysikalisk-kemisk inaktivering av det ena medlet. När tobramycin administreras tillsammans med penicillin eller cefalosporin måste båda läkemedlen administreras separat och båda läkemedlen måste användas i rekommenderade doser. Tobramycin är inkompatibelt med heparin.

6.3 Hållbarhet

3 år, 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

Tobramycin 1 mg/ml:
80 ml LDPE-flaska
förpackningsstorlekar
10 × 80 ml
20 × 80ml

Tobramycin 3 mg/ml:
80 ml eller 120 ml LDPE-flaska
förpackningsstorlekar:
10 × 80 ml
20 × 80 ml
10 × 120 ml
20 × 120 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kassera flaskan och oanvänt innehåll efter användning.

Oanvänd lösning ska kasseras.

Endast klar lösning utan synliga partiklar kan användas.

Lösningen skall administreras aseptiskt med steril utrustning. Utrustningen ska förfyllas med lösningen för att förebygga uppkomsten av luft i systemet.

Tobramycin B. Braun 1 mg/ml infusionsvätska eller Tobramycin B. Braun 3 mg/ml infusionsvätska är bruksfärdiga lösningar som inte skall spädas före administrering.

För ytterligare information, se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Tyskland

Postadress:
34209 Melsungen, Tyskland

Tfn: +49/5661/71-0
Fax: +49/5661/71-4567

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mg/ml: 23512
3 mg/ml: 23513

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.4.2009 / 11.02.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.7.2019