

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

NEBICINA □ flaconcino 20 mg/2 ml  
NEBICINA □ flaconcino 40 mg/ml  
NEBICINA □ flaconcino 100 mg/2 ml  
NEBICINA □ flaconcino 150 mg/2 ml

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni preparazione contiene:

	flaconcino 20 mg/2 ml	flaconcino 40 mg/ml	Flaconcino 100 mg/2 ml	Flaconcino 150 mg/2 ml
<i>Principio attivo</i> Tobramicina solfato eq. a tobramicina	20 mg	40 mg	100 mg	150 mg

#### *Eccipienti*

Fenolo, sodio metabisolfito, disodio edetato, acqua per preparazioni iniettabili.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di infezioni batteriche gravi, quali setticemie, infezioni dell'apparato respiratorio inferiore, infezioni gravi del sistema nervoso centrale (meningite), infezioni intraddominali (inclusa la peritonite), infezioni delle ossa, della pelle e degli annessi cutanei, infezioni del tratto urinario complicate o ricorrenti, tutte sostenute da microrganismi sensibili.

La Nebicina □ è considerata inoltre farmaco di 2<sup>a</sup> scelta nelle infezioni sostenute da E. coli e da Stafilococco.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

La Nebicina □ può essere somministrata intramuscolo ed endovena.

##### Somministrazione intramuscolare.

Nei pazienti adulti con normale funzionalità renale e del sistema immunitario, si consiglia una dose giornaliera media di 4,5 mg/kg (variabili da 3,0 mg/kg ad un massimo di 6,0 mg/kg) in un'unica somministrazione, cioè con un intervallo di 24 ore tra una somministrazione e l'altra.

In alternativa ed in pazienti affetti da endocardite o con insufficienza renale e nell'età pediatrica può essere attuato un regime posologico convenzionale:

Adulti: nei pazienti con funzione renale normale il dosaggio consigliato di Nebicina □ è di 1 mg/kg ogni otto ore. La durata abituale del trattamento è di 7-10 giorni. Dosi fino a 5 mg/kg al giorno possono essere richieste da pazienti con infezioni molto gravi. Questo dosaggio dovrà essere ridotto a 3 mg/kg al giorno non appena possibile.

Bambini: da 6 a 7,5 mg/kg al giorno frazionati in 3-4 dosi ad intervalli regolari.

Prematuri, neonati a termine con 1 settimana di vita o meno: fino a 4 mg/kg in due dosi ogni 12 ore.

##### Somministrazione endovenosa.

Si raccomanda la somministrazione endovenosa della Nebicina □ quando quella intramuscolare non è possibile. La concentrazione non dovrebbe abitualmente superare 1 mg di Nebicina □ per ml. La durata della somministrazione dovrebbe essere di 1-2 ore. Il dosaggio endovenoso è uguale a quello intramuscolare. Non si consigliano associazioni estemporanee di Nebicina □ ad altri farmaci.

##### Somministrazione in pazienti con insufficienza renale.

Si consiglia di controllare attentamente i livelli sierici di Nebicina □. Nei casi in cui ciò non sia possibile, è consigliabile somministrare in via precauzionale una dose di carico di 1 mg/kg e somministrare le dosi successive in base alla clearance della creatinina o alla creatininemia, poiché a questi valori è correlabile l'emivita della Nebicina □. Si consiglia di utilizzare uno dei due metodi seguenti:

1. Riduzione della dose da somministrare ogni 8 ore.

Se si conoscono i valori della clearance della creatinina (Ccr.) o quelli della creatininemia, la quantità di Nebicina □ da somministrare può essere stabilita secondo quanto riportato nella seguente tabella:

DOSI DI MANTENIMENTO IN PAZIENTI CON FUNZIONE RENALE ALTERATA (\*)

Funzionalità renale	Peso paziente	Dosaggi abituali successivi alla dose iniziale di 1 mg/kg
<b>NORMALE</b> Ccr.= 80 ml/min. creatininemia= 1,4 mg%	70-80 kg 50-60 kg	70-80 mg/8 ore 50-60 mg/8 ore
<b>LIEVE INSUFFICIENZA</b> Ccr.= 35-70 ml/min. creatininemia= 1,4-1,9 mg%	70-80 kg 50-60 kg	60-70 mg/8 ore 40-50 mg/8 ore
<b>DA LIEVE A MODERATA INSUFFICIENZA</b> Ccr.= 25-35 ml/min. creatininemia= 2-2,8 mg%	70-80 kg 50-60 kg	35-40 mg/8 ore 25-30 mg/8 ore
<b>MODERATA INSUFFICIENZA</b> Ccr.= 15-25 ml/min. creatininemia= 2,8-3,7 mg%	70-80 kg 50-60 kg	35-40 mg/12 ore 25-30 mg/12 ore
<b>MARCATA INSUFFICIENZA</b> Ccr.= 10-15 ml/min. creatininemia= 3,7-7,5 mg%	70-80 kg 50-60 kg	17,5-20 mg/12 ore 12,5-15 mg/12 ore
<b>ASSENZA DI FUNZIONALITA'</b> Ccr.= 5 ml/min. creatininemia= 7,5 mg%(**)	70-80 kg 50-60 kg	18-20 mg/24 ore (***) 14-16 mg/24 ore (***)

(\*) Per le infezioni che minacciano la vita del paziente possono essere somministrate dosi al 50% maggiori di quelle consigliate, da ridursi poi non appena verrà notato un primo miglioramento.

(\*\*) Se impiegate allo scopo di valutare il grado di insufficienza renale, le concentrazioni creatininiche del siero dovrebbero riflettere un tasso costante di azotemia.

(\*\*\*)Quando non si effettua la dialisi.

Alternativamente, la dose da somministrare può essere calcolata in maniera più approssimativa dividendo la dose in base al peso per i valori della creatininemia.

#### 2. Dose normale da somministrare ad intervalli prolungati.

Se non sono noti i valori della clearance creatininica e le condizioni del paziente sono stabili, il dosaggio viene determinato in base al peso del paziente, mentre la frequenza di somministrazione in ore si calcola moltiplicando per 6 il valore della creatininemia.

#### 4.3 Controindicazioni

Soggetti che hanno dimostrato una ipersensibilità verso il prodotto od uno dei componenti, o ad altri aminoglicosidi.

Gravidanza e allattamento (v. paragrafo 4.6).

#### 4.4 Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

I pazienti trattati con Nebicina □ o con altri aminoglicosidi devono essere mantenuti sotto stretta osservazione medica, a causa dell'intrinseco potenziale nefro- ed ototossico di questi antibiotici. L'interessamento dell'ottavo paio dei nervi cranici si può sviluppare principalmente nei soggetti che hanno un'insufficienza renale, o anche nei soggetti ai quali l'aminoglicoside è stato somministrato ai dosaggi più elevati e per una durata superiore a quella raccomandata. Il rischio della perdita dell'udito indotta da aminoglicosidi aumenta in proporzione diretta all'esposizione od agli alti picchi sierici od agli alti livelli sierici basali dell'aminoglicoside. I pazienti che vanno incontro al danno cocleare possono non avere sintomi a carico dell'udito nel corso della terapia, ma questi possono manifestarsi e continuare ad evolvere dopo che la somministrazione del farmaco è stata interrotta. Altre manifestazioni neurotossiche comprendono intorpidimento, senso di formicolio cutaneo, scosse muscolari e convulsioni.

Le manifestazioni nefrotossiche raramente divengono manifeste nei primi giorni di terapia e sono generalmente reversibili.

La funzionalità renale e dell'ottavo paio dei nervi cranici devono essere strettamente monitorizzate nei pazienti in cui sia nota o si sospetti un'insufficienza renale od in coloro in cui, pur avendo all'inizio una funzionalità normale, possono sviluppare segni d'interessamento renale nel corso della terapia. Si consiglia di controllare periodicamente i picchi sierici ed i livelli sierici basali nel corso della terapia per evitare livelli potenzialmente tossici e garantire contemporaneamente un dosaggio adeguato (si veda a *Monitoraggio dei livelli sierici*). L'esame delle urine deve essere eseguito per mettere in evidenza una eventuale diminuzione dei valori del peso specifico, un aumento della proteinuria e della escrezione di cellule e di cilindri.

L'azotemia, la creatininemia e la clearance creatinica devono essere misurate periodicamente. Se possibile si dovrebbero eseguire audiogrammi in serie, particolarmente nei pazienti a rischio.

Se si dovessero manifestare segni d'interessamento otovestibolare o renale la somministrazione del farmaco deve essere interrotta.

La Nebicina<sup>□</sup> deve essere somministrata con cautela nei prematuri e nell'età neonatale, per la immaturità renale di questi soggetti ed il conseguente prolungamento dell'emivita del farmaco.

L'uso concomitante o sequenziale della Nebicina<sup>□</sup> con altri farmaci potenzialmente neuro- e nefrotossici deve essere evitato (si veda a Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione).

**Il prodotto contiene metabisolfito di sodio: tale sostanza può provocare, in soggetti sensibili specie negli asmatici, reazioni di tipo allergico ed attacchi asmatici gravi.**

Monitoraggio dei livelli sierici. Durante la terapia i picchi ed i livelli sierici basali debbono essere monitorizzati particolarmente nei soggetti con insufficienza renale. Si debbono evitare picchi sierici superiori ai 12 mcg/ml che si prolunghino nel tempo. Livelli sierici basali che tendono ad aumentare superando i 2 mcg/ml possono essere indicativi di un accumulo tissutale. Questa tendenza all'accumulo, l'età avanzata e il dosaggio totale possono contribuire all'ototossicità ed alla nefrotossicità. In via indicativa, i livelli ematici possono essere determinati dopo la seconda o terza dose e successivamente, ad intervalli di 3-4 giorni durante la terapia, o più frequentemente in caso di alterazioni della funzionalità renale. In tale maniera è possibile controllare le dosi di mantenimento (si veda a "Posologia e modo di somministrazione") particolarmente nei soggetti gravemente ammalati con funzionalità renale in progressivo deterioramento, od in soggetti con patologie infettive sostenute da microrganismi scarsamente sensibili, od in coloro che ricevono i più alti dosaggi.

Soggetti ustionati. Nei pazienti con ustioni estese, la farmacocinetica degli aminoglicosidi è modificata. In questi pazienti è opportuno monitorizzare i livelli ematici della Nebicina<sup>□</sup> per calcolare il dosaggio necessario.

Soggetti anestetizzati. Apnea secondaria o prolungata può verificarsi somministrando la Nebicina<sup>□</sup> a pazienti anestetizzati con agenti che provocano un blocco neuromuscolare come succinilcolina, tubocurarina, decametonio o dosi massive di sangue citrato. L'eventuale blocco neuromuscolare può essere risolto con la somministrazione di sali di calcio (si veda a "Effetti indesiderati").

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Un aumento dell'incidenza delle reazioni nefrotossiche è stato osservato somministrando associazioni tra aminoglicosidi e cefalosporine.

L'uso concomitante o sequenziale della Nebicina<sup>□</sup> con altri farmaci potenzialmente neuro- e nefrotossici (in particolare amicacina, streptomina, neomicina, kanamicina, gentamicina e paromomicina), cefaloridina, viomicina, polimixina B, colistina, cisplatino e vancomicina deve essere evitato.

Gli aminoglicosidi non vanno somministrati insieme a diuretici come la furosemide e l'acido etacrinico. Alcuni diuretici sono infatti intrinsecamente ototossici e, quando somministrati per via endovenosa, possono potenziare la tossicità degli aminoglicosidi alterando la concentrazione degli antibiotici nel siero e nei tessuti. Per quanto concerne le interazioni con gli antibiotici □-lattamici vedere alle "Incompatibilità".

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

Gli aminoglicosidi possono danneggiare il feto se vengono somministrati a donne in stato di gravidanza.

Gli aminoglicosidi attraversano la barriera fetoplacentare e si sono verificati diversi casi di sordità congenita bilaterale irreversibile in bambini le cui madri avevano ricevuto streptomina durante la gravidanza. Gravi danni alla madre, al feto ed ai neonati si sono verificati a seguito di trattamento con altri aminoglicosidi.

Per questo motivo, se una paziente dovesse diventare gravida in corso di terapia con tobramicina deve essere informata sui potenziali pericoli per il feto.

Pertanto, la somministrazione di tobramicina a donne in gravidanza o durante l'allattamento è controindicata (si veda a Controindicazioni).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

La Nebicina<sup>□</sup> non ha effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Neurotossici.** Sono stati rilevati effetti indesiderati a carico del nervo acustico e vestibolare, particolarmente nei pazienti trattati per lungo tempo e con alte dosi, od in coloro ai quali erano state somministrate in precedenza sostanze ototossiche, o si trovavano in stato di disidratazione.

La sintomatologia è caratterizzata da vertigini, tinnito, acufeni (sensazioni acustiche non dovute a stimoli esterni), perdita dell'udito.

Come per altri aminoglicosidi la perdita dell'udito è generalmente irreversibile e si manifesta inizialmente con una diminuzione della percezione uditiva per i toni alti.

**Nefrotossici.** Alterazioni della funzionalità renale con un aumento della azotemia totale ed ureica, della creatinina sierica; oliguria, cilindruria, aumento della proteinuria, si sono manifestate specialmente nei pazienti nefropatici trattati con dosi più elevate e per periodi di tempo più lunghi di quelli raccomandati. Tuttavia, gli effetti collaterali a carico del rene si possono verificare anche in pazienti con normale funzionalità renale all'inizio della terapia.

In alcune sperimentazioni cliniche e nell'animale di laboratorio, il cui obiettivo era di confrontare il potenziale nefrotossico della Nebicina<sup>□</sup> con quello della gentamicina, la Nebicina<sup>□</sup> ha causato nefrotossicità con una frequenza significativamente inferiore alla gentamicina. In altri studi clinici, l'incidenza della nefrotossicità tra i due farmaci non ha mostrato alcuna differenza significativa.

**Blocco neuromuscolare e paralisi respiratoria.** A scopo puramente precauzionale si deve tener presente che somministrando Nebicina<sup>□</sup> a pazienti anestetizzati può verificarsi apnea secondaria o prolungata.

**Altri.** Altre reazioni avverse, probabilmente attribuibili alla Nebicina<sup>□</sup>, comprendono: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia, febbre, eruzione cutanea, prurito, orticaria, nausea, vomito, diarrea, cefalea, letargia (sonnolenza), confusione mentale e disorientamento, dolore in sede di iniezione.

Anomalie che possono essere riferite alla Nebicina<sup>□</sup> comprendono: aumento delle transaminasi sieriche (SGOT, SGPT) e della deidrogenasi lattica, una diminuzione del calcio, del magnesio, del sodio e potassio sierici, leucopenia, leucocitosi ed eosinofilia.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### *Segni e Sintomi*

La gravità dei segni e sintomi conseguenti a sovradosaggio di tobramicina dipende dalla dose somministrata, dalla funzionalità renale del paziente, dallo stato di idratazione, dall'età e dalla contemporanea somministrazione o meno di altri farmaci con tossicità simile.

La tossicità può verificarsi in pazienti trattati per oltre 10 giorni con dosaggio superiore ai 5 mg/kg/die oppure 7,5 mg/kg/die nei bambini o nei pazienti con ridotta funzionalità renale, se il dosaggio non è stato appropriatamente aggiustato, in pazienti disidratati, o in pazienti che ricevono in concomitanza farmaci ototossici.

Nei pazienti anziani con funzione renale alterata e in trattamento concomitante con altri farmaci nefrotossici o con volume ematico ridotto, esiste un maggior rischio di sviluppare un danno renale (necrosi tubulare acuta).

Tossicità uditive e vestibolari sono state associate con sovradosaggio di aminoglicosidi. Questi pazienti possono presentare sensazione di mancamento, tinnito (percezione di rumori simili allo scampanello), vertigini ed una perdita della percezione uditiva per i toni alti come progresso della ototossicità. Segni e sintomi di ototossicità potrebbero non verificarsi anche per un lungo periodo di tempo dopo che il farmaco è stato interrotto.

Blocco neuromuscolare, paralisi respiratoria ed insufficienza respiratoria potrebbero verificarsi a seguito della somministrazione di aminoglicosidi, più comunemente in pazienti con miastenia grave o con morbo di Parkinson. Paralisi respiratoria potrebbe verificarsi anche in pazienti anestetizzati con agenti che provocano un blocco neuromuscolare.

La tossicità è poco probabile nel caso di ingestione di tobramicina, in quanto gli aminoglicosidi sono scarsamente assorbiti dal tratto gastrointestinale integro.

##### *Trattamento*

Nel trattamento del sovradosaggio è necessario considerare la possibilità di sovradosaggi multipli, l'interazione con altri farmaci e una cinetica insolita nel paziente in questione.

Nel caso di sovradosaggio di tobramicina, l'intervento iniziale deve avvenire sul sistema respiratorio per assicurare la ventilazione e l'ossigenazione.

Se si manifesta un blocco neuromuscolare, questo può essere trattato mediante la somministrazione di sali di calcio; potrebbe essere inoltre necessaria l'assistenza ventilatoria meccanica.

Se si verifica paralisi respiratoria devono essere messe in atto prontamente misure rianimative. I pazienti con funzione renale normale che hanno ricevuto tobramicina in sovradosaggio devono essere idratati adeguatamente per mantenere una clearance urinaria di 3-5 ml/kg/h. Il bilancio idrico, la clearance della creatinina e i livelli plasmatici di tobramicina dovranno essere attentamente monitorati finché i livelli sierici di tobramicina non scendano al di sotto dei 2 mcg/ml. I pazienti in cui l'emivita di eliminazione è superiore alle 2 ore o la cui funzionalità renale è alterata possono richiedere un trattamento più aggressivo. L'emodialisi in tali pazienti può essere vantaggiosa.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

La Nebicina<sup>□</sup> dimostra un'attività battericida in vitro nei confronti dei seguenti organismi: Pseudomonas aeruginosa; Escherichia coli; Klebsiella sp.; Enterobatteri compresi gli E. aerogenes e cloacae, Serratia; Citrobacter sp.; Proteus mirabilis, morganii e vulgaris; Stafilococchi coagulasi-negativi e S. aureus (coagulasi-positivo). La Nebicina<sup>□</sup> è attiva contro alcuni ceppi di organismi resistenti ad altri antibiotici aminoglicosidici, come la streptomina, la neomicina, la kanamicina, la paramomicina e la gentamicina.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La Nebicina<sup>□</sup> viene ben assorbita dopo somministrazione intramuscolare ed è escreta immodificata nelle urine. I livelli ematici massimi vengono raggiunti entro un'ora dalla somministrazione per tutti i dosaggi ed in molti casi concentrazioni dosabili sono presenti per almeno otto ore dopo la somministrazione. Quando la Nebicina<sup>□</sup> viene somministrata mediante infusione e.v. per un periodo di 2 ore, la concentrazione nel siero è simile a quella ottenuta dopo somministrazione di una eguale dose per via i.m. La Nebicina<sup>□</sup> viene eliminata quasi completamente per filtrazione glomerulare e, nei pazienti con funzione renale normale, circa il 90% della dose somministrata può essere recuperata nelle urine entro le otto ore successive.

La emivita, negli individui normali, varia da 1,6 a 5,6 ore.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel topo e nel ratto le DL<sub>50</sub> sottocutanee sono rispettivamente 367 e 973 mg/kg. La Nebicina<sup>□</sup> non è teratogenica nè mutagenica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni preparazione contiene tobramicina solfato ed i seguenti eccipienti:

disodio edetato (agente chelante), fenolo (conservante), sodio metabisolfito (antiossidante), acqua per preparazioni iniettabili (veicolo).

### 6.2 Incompatibilità

La tobramicina è compatibile con la maggior parte dei liquidi per e.v. correntemente usati, ma non è compatibile con le soluzioni di eparina e può interagire chimicamente con composti β-lattamici, dipendentemente dalla concentrazione e dal pH sia della tobramicina che dei composti β-lattamici. Gli aminoglicosidi sono infatti inattivati in vitro da varie penicilline e cefalosporine, tramite un'interazione con l'anello β-lattamico e l'inattivazione dipende dalla temperatura, dalla concentrazione e dalla durata del contatto. La tobramicina è risultata la più sensibile all'inattivazione.

Dato il loro potenziale di incompatibilità in generale, gli aminoglicosidi non dovrebbero essere mescolati con altri agenti nella medesima siringa o nelle soluzioni per infusione e non dovrebbero essere somministrati attraverso la stessa linea intravenosa. Quando gli aminoglicosidi sono somministrati in concomitanza di un β-lattamico, la somministrazione deve avvenire in siti differenti.

La tobramicina è incompatibile con le soluzioni per infusione contenenti alcool, con il sargramostin e con la clindamicina fosfato se diluiti con glucosio soluzione iniettabile. La tobramicina è fisicamente incompatibile con la carbenicillina.

### 6.3 Validità

Il prodotto è valido per due anni quando conservato a temperatura ambiente, in confezionamento integro.

### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

N.A.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore e prezzo

#### NEBICINA<sup>□</sup>

Il prodotto è contenuto in flaconcini di vetro di tipo I con tappo di gomma alobutilica.

Ogni confezione contiene:

Nebicina<sup>□</sup> 20 mg/2 ml - flac. 2 ml: €

Nebicina<sup>□</sup> 40 mg/ml - flac. 1 ml: €

Nebicina<sup>□</sup> 100 mg/2 ml - flac. 2 ml: €

Nebicina<sup>□</sup> 150 mg/2 ml - flac. 2 ml: €

### 6.6 Istruzioni per l'uso

Per la somministrazione endovenosa nell'adulto, la dose di Nebicina<sup>□</sup> va diluita in 50-100 ml di soluzione fisiologica o di soluzione glucosata al 5% ed infusa per un periodo di 60 minuti.

Nei bambini si adoperano dosi di diluente proporzionalmente inferiori.

La Nebicina<sup>□</sup> non deve essere mescolata con altri farmaci, ma somministrata separatamente (si veda a Incompatibilità).

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teofarma S.r.l.

Via F.lli Cervi, 8

27010 Valle Salimbene (PV)

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- Nebicina  flaconcino 20 mg/2 ml: N. 023189044
- Nebicina  flaconcino 40 mg/ml: N. 023189032
- Nebicina  flaconcino 100 mg/2 ml: N. 023189018
- Nebicina  flaconcino 150 mg/2 ml: N. 023189057

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

**Rinnovo dell'autorizzazione:**

- Nebicina  flaconcino 20 mg/2 ml: Giugno 2010
- Nebicina  flaconcino 40 mg/ml: Giugno 2010
- Nebicina  flaconcino 100 mg/2 ml: Giugno 2010
- Nebicina  flaconcino 150 mg/2 ml: Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Giugno 2010