FASS

Colineb

Teva

Pulver till lösning för nebulisator 2 milj. IE
(Vitt till benvitt pulver i en 10 ml färglös glasflaska med ett lila lock.)

Övriga antibakteriella medel, polymyxiner

Aktiv substans:
Kolistimetatnatrium

ATC-kod:
J01XB01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Colineb pulver till lösning för nebulisator 1 milj. IE och 2 milj. IE

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

Texten är baserad på produktresumé: 2019-06-07.

Indikationer

Colineb indikeras för behandling av vuxna och barn med kroniska lunginfektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros (se avsnitt Farmakodynamik).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot kolistimetatnatrium, kolistinsulfat eller andra polymyxiner.

Dosering

Kolistimetatnatrium (CMS) bör administreras under överinseende av läkare med lämplig erfarenhet av dess användning.

Dosering

Dosen kan justeras beroende på allvarlighetsgrad i tillståndet och kliniskt svar.

Rekommenderat dosintervall:

Vuxna, ungdomar och barn ≥2 år
1-2 miljoner IE två till tre gånger per dygn (max 6 miljoner IE/dygn).

Barn <2 år
0,5-1 miljoner IE två gånger dagligen (max 2 miljoner IE/dygn).

Relevant klinisk vägledning om behandlingsregimer, inklusive behandlingstidens längd, periodicitet och samtidig administrering av andra antibakteriella medel, ska följas.

Äldre personer

Dosjustering anses inte nödvändig

Nedsatt njurfunktion
Dosjustering anses inte nödvändigt, men försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Dosjustering anses inte nödvändig

Administreringssätt

För inhalation.

Colineb 1 miljon IE är avsett för administrering genom nebulisering med hjälp av lämplig nebulisator.

Läkemedelstillförselns karakteristika från *in vitro*-studier med olika nebulisatorsystem anges nedan:

Nebulisatorsystem	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Total läkemedelstillförsel från nebulisatorns munstycke (miljoner IE)	0,611	0,682	0,544
Hastighet av läkemedelstillför	0,078	0,092	0,159

sel (miljoner IE/minut)			
Finpartikelfraktion (% < 5 µm)	51,8	57,9	48,2
Droppstorleksfördelning/massmedian av aerodynamisk diameter (MMAD) (µm)	4,7	4,0	5,1
Geometrisk standardavvikelse (GSD)	2,2	2,3	2,0
Mäts med Colineb 1 miljon IE berett med 3 ml 0,9 % natriumkloridlösning.			

Kolistimetatnatrium är mycket lättlösligt i beredningsmedlet. Rekommenderad teknik för att lösa upp läkemedlet är att tillsätta 3 ml isoton natriumkloridlösning (0,9 % w/w) i flaskan innehållande Colineb 1 miljon IE och skaka försiktigt. På grund av eventuell skumbildning ska kraftig skakning undvikas.

Colineb 2 miljoner IE är avsett för administrering genom nebulisering med hjälp av lämplig nebulisator.

Läkemedelstillförselns karakteristika från *in vitro*-studier med olika nebulisatorsystem anges nedan:

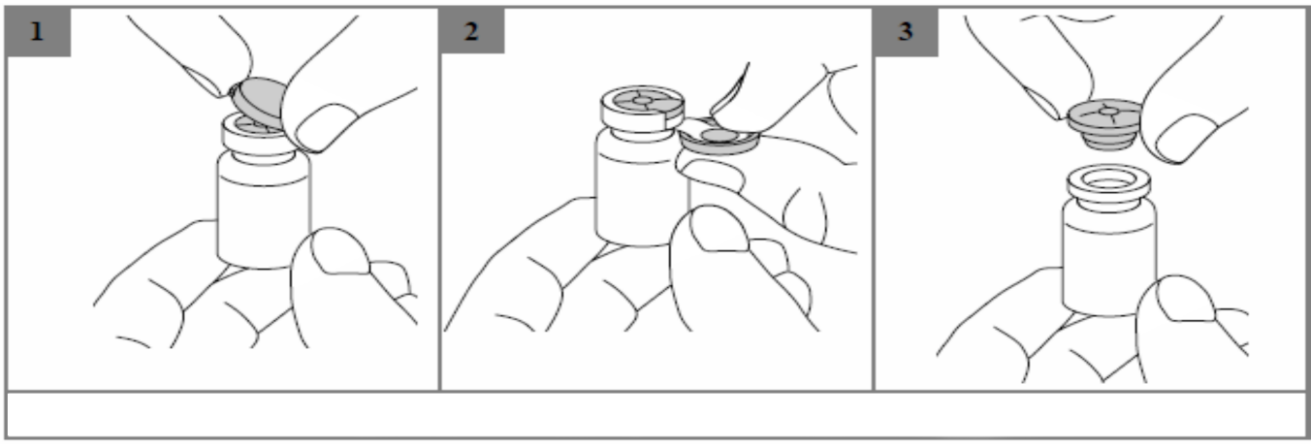
Nebulisatorsystem	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid

Total läkemedelstillförsel från nebulisatorns munstycke (miljoner IE)	1,325	1,389	1,106
Hastighet av läkemedelstillförsel (miljoner IE/minut)	0,120	0,136	0,217
Finpartikelfraktion (% < 5 µm)	51,3	60,1	48,1
Droppstorleksfördelning/massmedian av aerodynamisk diameter (MMAD) (µm)	4,7	3,9	5,1
Geometrisk standardavvikelse (GSD)	2,2	2,2	2,1
Mäts med Colineb 2 miljoner IE berett med 4 ml 0,9 % natriumkloridlösning.			

Kolistimetatnatrium är mycket lättlösligt i beredningsmedlet. Rekommenderad teknik för att lösa upp läkemedlet är att tillsätta 4 ml isoton natriumkloridlösning (0,9 % w/w) i flaskan innehållande Colineb 2 miljoner IE och skaka försiktigt. På grund av eventuell skumbildning ska kraftig skakning undvikas.

Den färdiga lösningen för nebulisering ska vara klar och ska försiktigt överföras till nebulisatorns läkemedelsbehållare.

Lösningen är endast för engångsbruk och återstående lösning ska kasseras.



Innehållet i flaskan ska lösas upp i en isoton saltlösning.

Lämpliga nebulisatorer är de återanvändbara jetnebulisatorerna PARI LC PLUS eller PARI LC SPRINT, som används med en lämplig kompressor, eller nebulisatorn med membran eFlow rapid.

- Nebulisatorn måste förvaras enligt motsvarande nebulisators bruksanvisning under användningen.
- Patienten ska sitta i en upprätt position under inhalationen. Inhalationen ska utföras med ett normalt andningsmönster utan avbrott.
- Nebulisatorn måste rengöras och desinficeras efter användning enligt beskrivningen i motsvarande nebulisators bruksanvisning.

Kolistimetatnatrium undergår hydrolys till den aktiva substansen kolistin i vattenlösning. Särskilda anvisningar för destruktion och hantering av färdigberedd lösning finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Om andra behandlingar tas, bör de tas i den ordning som rekommenderas av läkaren.

Dosomvandlingstabell:

Inom EU får dosen av kolistimetatnatrium (CMS) endast förskrivas och administreras i internationella enheter (IE). Produktetiketten anger antalet IE per flaska.
Förvirring och medicineringsfel har inträffat på grund av de olika uttrycken för dos i form av styrka. Dosering i USA och andra delar av världen uttrycks i milligram kolistinbas (mg CBA).
Följande omvandlingstabell är endast för information och värdena ska betraktas som nominella och ungefärliga

CMS-omvandlingstabell

Styrka		≈ massan av CMS (mg) *
IE	≈ mg CBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Nominell styrka i läkemedelssubstansen = 12 500 IE/mg

Varningar och försiktighet

Colineb ska användas med extrem försiktighet till patienter med myasthenia gravis på grund av risken för läkemedelsinducerad neuromuskulär blockad.

Nebulisering av kolistimetatnatrium kan framkalla hosta eller bronkospasm.
Den första dosen bör administreras under medicinsk övervakning.
Förebyggande dosering med en bronkdilaterare rekommenderas och bör vara rutin, särskilt om det är en del av patientens nuvarande behandlingsregim.
FEV1 bör utvärderas före och efter dosering.
Om det finns tecken på kolistimetatnatriuminducerad bronkiell hyperreaktivitet hos en patient som inte behandlas med bronkdilaterare, måste testet upprepas vid ett separat tillfälle med en bronkdilaterare. Symtom på bronkiell hyperreaktivitet i närvaro av en bronkdilaterare kan tyda på en allergisk reaktion och behandlingen med Colineb bör avbrytas.
Bronkospasm som uppkommer bör behandlas som medicinskt indicerat.
Bronkial hyperreaktivitet på grund av kolistimetatnatrium kan utvecklas vid längre tids behandling och det rekommenderas att utvärdera FEV1 vid regelbundna läkarbesök.

Nedsatt njurfunktion

Kolistimetatnatrium utsöndras via njurarna och är nefrotoxiskt om hög serumkoncentration uppnås. Även om detta är osannolikt under inhalationsterapi rekommenderas övervakning av förekomsten av neurotoxiska reaktioner samt njurfunktionen, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nefrotoxicitet

Försämrad njurfunktion har rapporterats, vanligtvis efter användning av högre intravenösa eller intramuskulära doser än rekommenderat hos patienter med normal njurfunktion, eller vid utebliven reduktion av den intravenösa eller intramuskulära dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller vid samtidig användning av andra nefrotoxiska antibiotika. Effekten är vanligen reversibel vid utsättande av behandlingen.

Neurotoxicitet

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium efter intravenös eller intramuskulär administrering kan vara förknippade med överdosering eller utebliven dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion, och detta kan leda till neurotoxicitet. Samtidig användning med antingen icke-depolariserande muskelavslappnande medel eller antibiotika med liknande neurotoxiska effekter kan också leda till neurotoxicitet. Dosminskning av kolistimetatnatrium kan lindra symtomen. Neurotoxiska effekter som rapporterats inkluderar: yrsel, övergående parestesi i ansiktet, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné (se även avsnitt Interaktioner och Trafik).

Porfyri

Används med extrem försiktighet till patienter med porfyri.

Mikrobisk resistens

Kolistimetatnatriumförvärvad resistens i *Pseudomonas aeruginosa* vid klinisk användning har rapporterats. Känslighetstest bör utföras på patienter som står på långtidsbehandling (se avsnitt Farmakodynamik).

Interaktioner

På grund av effekten av kolistimetatnatrium på frisättning av acetylkolin bör icke-depolariserande muskelavslappnande medel användas med extrem försiktighet hos patienter som får Colineb, eftersom deras effekt kan förlängas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Samtidig användning av kolistimetatnatrium med andra nefrotoxiska eller neurotoxiska läkemedel (t.ex. cefalosporiner, aminoglykosider, icke-depolariserande muskelavslappnande medel) bör endast ske med största försiktighet (gäller även vid intravenös eller intramuskulär administrering) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Säkerhet för gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier är otillräckliga vad gäller effekten av kolistimetatnatrium på reproduktion och utveckling (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Det finns dock belägg för att kolistimetatnatrium passerar placenta och följaktligen finns det risk för fostertoxicitet vid administrering under graviditet. Colineb bör endast ges under graviditet om nyttan överväger eventuella risker.

Amning

Kolistimetatnatrium utsöndras i bröstmjölk. Kolistimetatnatrium ska endast administreras till ammande kvinnor när det är tydligt indicerat och nyttan för modern överväger den potentiella risken för barnet.

Fertilitet

Det saknas data på den möjliga påverkan som kolistimetat kan ha på fertilitet hos människa.
Djurstudier visar inte på någon effekt på fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Kolistimetat kan ha stor påverkan på möjligheten att köra bil eller använda maskiner.
Neurotoxicitet, som kännetecknas av yrsel, förvirring eller synstörningar, har rapporterats efter parenteral administrering av kolistimetatnatrium. Om dessa effekter uppträder bör patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna efter nebulisering av kolistimetatnatrium är hosta och bronkospasm (indikerat av tryck över bröstet som kan detekteras genom en minskning av FEV1) hos cirka 10 % av patienterna (se också avsnitt Varningar och försiktighet).
Sannolikheten för biverkningar kan vara relaterad till patientens ålder, njurfunktion och tillstånd.

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som:
Mycket vanliga (> 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), mycket sällsynta (< 1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Rapporterad biverkning
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta, tryck över bröstet, bronkkonstriktion eller bronkospasm
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Halsont och ömhet i munnen

Om överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag uppträder bör behandlingen med kolistimetatnatrium avbrytas.
Halsont eller ömhet i munnen kan bero på överkänslighet eller superinfektion med *Candida*-arter.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom:
Överdosering kan orsaka apné, muskelsvaghet, yrsel, övergående parestesi i ansiktet, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och njurinsufficiens.

Behandling:
Ingen känd antidot finns. Överdosering hanteras med hjälp av stödjande behandling och åtgärder för att öka clearance av kolistimetatnatrium t.ex. induktion av osmotisk diures med mannitol eller förlängd hemodialys.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Kolistimetatnatrium (även känt som kolistin) är ett cykliskt polypeptidantibiotikum som härstammar från *Paenibacillus polymyxa var. colistinus* och tillhör polymyxingruppen. Polymyxinantibiotika är katjoniska, ytaktiva ämnen och verkar genom att bindas till och ändra permeabiliteten i bakteriernas cellmembran och orsaka bakteriell celldöd. Polymyxiner är baktericida mot gramnegativa bakterier med ett hydrofobt yttre membran.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt samband

Polymyxiner har rapporterats ha en koncentrationsberoende baktericid effekt på känsliga bakterier.

Epidemiologiska cutoff-värden

Det epidemiologiska cutoff-värdet för kolistin för *Pseudomonas aeruginosa*, som skiljer vildtypspopulationen från isolat med förvärvade resistensegenskaper, är 4 mg/l (EUCAST-databas 2013).

Resistensmekanismer

Resistens utvecklas till följd av modifieringar av lipopolysackarider (LPS) eller andra komponenter i bakteriens cellmembran.

Korsresistens

Det finns ingen känd korsresistens mellan kolistin och andra antibiotikafamiljer.

Farmakokinetik

Absorption

Den gastrointestinala absorptionen är försumbar, då nedsväljning av kolistimetatnatrium som deponeras i den nasala delen av svalget sannolikt inte påverkar systemisk exponering.

Absorption efter lungadministrering påverkas av nebulisatorsystemet, aerosol droppstorlek och sjukdomstillstånd i lungorna.

Farmakokinetiska egenskaper

En studie på friska försökspersoner som inhalerade kolistimetatnatrium visade att C_{max} för polymyxin E1 (den aktiva fraktionen) varierade mellan 40,0 och 69,9 ng/ml och AUC varierade mellan 350 och 668 ng/ml/timme beroende på nebulisator, fyllnadsvolym och koncentration, vilken varierade dos en från 0,3 miljoner IE till 2 miljoner IE. Halveringstiden var cirka 5,2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten beräknades variera mellan 5 % och 18 % beroende på nebulisator. AUC efter en intravenös dos på 0,5 miljoner IE var 3,352 ng/ml/timme och C_{max} var 1,232 ng/ml.

Metabolism
Kolistimetatnatrium omvandlas *in vivo* till sin bas.

Eliminering
Det finns ingen information om eliminering av kolistimetatnatrium vid nebulisering.

Efter intravenös administrering sker elimineringen huvudsakligen genom renal utsöndring med 62 % återfunnen parenteral dos i urinen inom 8 timmar och ca 80 % inom 24 timmar.

Prekliniska uppgifter

Djurstudier är otillräckliga vad gäller effekten på reproduktion. Det finns inga märkbara effekter på fertilitet eller reproduktionsfunktion hos hanar eller honor hos råttor och möss.

Reproduktionstoxicitetsstudier av råttor och möss tyder inte på några teratogena egenskaper. Kolistimetatnatrium (4,15 och 9,3 mg/kg) som gavs intramuskulärt under organogenes till kaniner resulterade däremot i klumpfot hos 2,6 % respektive 2,9 % av fostren. Dessa doser är 0,5 och 1,2 gånger den maximala dagliga dosen för människa. Dessutom förekom ökad resorption vid 9,3 mg/kg.

Data om möjlig genotoxicitet är begränsade och data om karcinogenicitet för kolistimetatnatrium saknas. *In vitro* har kolistimetatnatrium visat sig inducera kromosomavvikelser i humana lymfocyter. Denna effekt kan bero på en minskning av mitotiskt index, som också observerades.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En flaska om 10 ml innehåller 1 miljon internationella enheter (MIE) kolistimetatnatrium.

En flaska om 10 ml innehåller 2 miljoner internationella enheter (MIE) kolistimetatnatrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per flaska.

Förteckning över hjälpämnen

Inga

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Efter beredning (utspädd lösning):
Hydrolys av kolistimetat ökar signifikant vid beredning och spädning under dess kritiska micellkoncentration på omkring 80 000 IE per ml.
Lösningar med lägre koncentration än så bör användas omedelbart.

För lösningar avsedda för nebulisering, har kemisk och fysikalisk stabilitet hos färdigberedd lösning i originalflaskan, med en koncentration på ≥ 80,000 IE/ml, visats i 24 timmar vid 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningarna användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om de inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

Särskilda anvisningar för destruktion

Lös upp innehållet i flaskan med antingen vatten för injektionsvätskor eller med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning.

Den volym som används för beredning ska överensstämma med den bruksanvisning som medföljer nebulisatorn och är normalt inte mer än 4 ml.

Snurra flaskan försiktigt under beredning för att undvika skumbildning.

Endast för engångsbruk. Eventuellt överbliven lösning ska kasseras.

Konventionella nebulisatorer ger ett kontinuerligt aerosolt flöde, vilket innebär att det är troligt att en del av den förångade kolistimetatlösningen sprids i omgivningen vid utandning. Lösningen ska därför administreras i ett väl ventilerat rum om konventionella nebulisatorer används. Användningen av specialfilter/ventilinställningar kan förhindra det inhalerade läkemedlet från att komma ut i omgivande luft vid utandning.

Nebulisatorn måste rengöras och desinficeras efter varje användning i enlighet med tillverkarens anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver till lösning för nebulisator 1 milj. IE Vitt till benvitt pulver i en 10 ml färglös glasflaska med ett rött lock.
28 styck flaska, 1024:65, F, Övriga förskrivare: tandläkare
56 styck flaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Pulver till lösning för nebulisator 2 milj. IE Vitt till benvitt pulver i en 10 ml färglös glasflaska med ett lila lock.
56 styck flaska, 18078:-, F, Övriga förskrivare: tandläkare