

Colobreathe

R F

Teva

Inhalationspulver, hård kapsel 1662500 IE

(Hårda, genomskinliga PEG gelatinkapslar som innehåller ett fint, vitt pulver.)

Antibakteriellt medel för systemiskt bruk

Aktiv substans:

Kolistimetatnatrium

ATC-kod:

J01XB01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

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

Texten är baserad på produktresumé: 10/2023.

Indikationer

Colobreathe är indicerat för behandling av kroniska lunginfektioner, orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros (CF) från 6 år och äldre (se avsnitt Farmakodynamik).

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, kolistinsulfat eller polymyxin B.

Dosering

Vuxna och barn 6 år och äldre

En kapsel inhaleras två gånger om dagen.

Dosintervallet bör vara så nära 12 timmar som möjligt.

Effekten av Colobreathe har påvisats i en studie som varade i 24 veckor. Behandlingen kan fortsätta så länge läkaren anser att patienten erhåller en klinisk fördel.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Colobreathe för barn under 6 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast för användning för inhalation.

Colobreathe-kapslar ska endast användas med Turbospin pulverinhalator.
Kapslarna får inte sväljas.

För att säkerställa rätt administrering av läkemedlet ska en läkare eller annan sjukvårdspersonal visa patienten hur inhalatorn används, och där den första dosen ges under medicinsk övervakning.

Andra eventuella behandlingar ska genomföras i följande ordning:
Inhalerade bronkodilatorer
Andningsgymnastik
Andra inhalerade läkemedel
Colobreathe

Varningar och försiktighet

Bronkospasm och hosta

Bronkospasm eller hosta kan inträffa efter inhalation. Dessa reaktioner brukar försvinna eller minska signifikant vid fortsatt användning och kan även förbättras med lämplig behandling med beta2-agonister, före eller efter inhalation med kolistimetat torrpulver. Om bronkospasm eller hosta fortfarande är besvärande ska utsättning av behandling övervägas.

Hemoptys

Hemoptys är en komplikation vid cystisk fibros och är vanligare hos vuxna. Användning av Colobreathe till patienter med kliniskt signifikant hemoptys ska endast inledas eller fortsätta när fördelarna med behandlingen överväger risken för att framkalla ytterligare blödning.

Akut andningsförsämring

Om akut andningsförsämring uppstår, ska ytterligare behandling med intravenöst eller oralt antibakteriellt medel övervägas.

Superinfektion av svamp i munhålan

Efter varje inhalation av Colobreathe ska munnen sköljas med vatten. Vattnet ska inte sväljas. Sköljning kan minska risken för att utveckla superinfektion av svamp i munhålan under behandlingen, och kan även minska den obehagliga smaken som associeras med kolistimetatnatrium.

Nefrotoxicitet/neurotoxicitet

Mycket låg transpulmonell absorption av kolistimetat förekommer efter inhalation av Colobreathe (se avsnitt Farmakokinetik).

Försiktighet måste dock iakttas vid administrering av Colobreathe till patienter som är kända att ha en benägenhet för nefrotoxiska eller neurotoxiska händelser.

Försiktighet måste iakttas vid samtidig användning av Colobreathe och parenteralt eller nebuliserat kolistimetatnatrium.

Försiktighet måste iakttas vid samtidig användning av kolistimetatnatrium och potentiellt nefrotoxiska eller neurotoxiska medel, inklusive icke-depolariserande muskelrelaxantia (se avsnitt Interaktioner).

Övrigt

Colobreathe ska användas med extrem försiktighet hos patienter med myastenia gravis, eftersom det finns risk för läkemedelsinducerad neuromuskulär blockad.

Kolistimetatnatrium ska användas med extrem försiktighet hos patienter med porfyri.

Säkerhet och effekt har fastställts i kontrollerade studier i upp till 24 veckor (se avsnitt Farmakodynamik).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Det finns igen erfarenhet av samtidig användning av Colobreathe och andra inhalede antibakteriella medel.

Försiktighet måste iakttas vid samtidig användning av andra beredningsformer av kolistimetat, eftersom det finns liten erfarenhet och det finns en risk för additiv toxicitet.

Inga interaktionsstudier *in vivo* har utförts.

Kolistimetatnatrium och kolistin har undersökts *in vitro* för att bestämma effekterna på uttrycket av cytokrom P450- (CYP) enzymer efter behandling av kulturer av nya primära humana hepatocyter. Behandling med kolistimetatnatrium eller kolistin inducerade inte aktivitet av något av de enzymer som testats (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 3A4/5).

Samtidig användning av inhalede kolistimetatnatrium och andra läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska eller neurotoxiska, såsom aminoglykosider, eller neuromuskulära blockerare, t.ex. curareliknande medel, måste ske med försiktighet.

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium och makrolider som azitromycin and klaritromycin, eller fluorokinoloner som norfloxacin och ciprofloxacin bör ges med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av inhalerat kolistimetatnatrium hos gravida kvinnor. Djurstudier där kolistimetatnatrium administrerades parenteral har visat på reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Graviditetsstudier där kolistimetatnatrium administrerades som en intravenös enkeldos, visar att kolistimetatnatrium passerar placenta och följaktligen finns det risk för fostertoxicitet om det administreras under graviditet.

Kolistimetatnatrium rekommenderas inte under graviditet till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Fysikaliska-kemiska data tyder på att metaboliter från kolistimetatnatrium utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med kolistematnatrium efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Kolistimetatnatrium har inga anmärkningsvärda effekter på fertilitet hos råttor eller möss (varken hanar eller honor).

Amning

Absorberat kolistimetatnatrium kan utsöndras i bröstmjölk. Inför ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med kolistematnatrium ska fördelen av amning för barnet vägas mot fördelen av kolistematbehandling för kvinnan.

Fertilitet

Kolistimetatnatrium har inga anmärkningsvärda effekter på fertilitet hos råttor eller möss (varken hanar eller honor).

Trafik

Inga studier har utförts. Baserat på säkerhetsprofilen för kolistimetatnatrium, kan emellertid neurotoxicitet förekomma med risk för yrsel, förvirring eller synstörningar. Patienter bör varnas att inte framföra fordon eller använda maskiner om detta inträffar.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos Colobreathe har bedömts hos totalt 237 försökspersoner (225 patienter med cystisk fibros och 12 friska försökspersoner). Av dessa fick 187 patienter som var 6 år och äldre, under en jämförande studie i fas 3 som varade i 24 veckor, en kapsel Colobreathe två gånger dagligen. 32 av patienterna var i åldern 6–12 år, 41 av patienterna i åldern 13–17 år och 114 av patienterna var 18 år och äldre. De vanligast rapporterade biverkningarna, i procent av samtliga Colobreathe-behandlade patienter, var: obehaglig smak (62 %), hosta (59,4 %), halsirritation (43,9 %), dyspné (16,6 %) samt dysfoni (10,7 %). Inhalation kan inducera hosta eller bronkospasm, vilket kan kontrolleras av förbehandling med inhaled beta2-agonister.

Ont i halsen eller munnen har rapporterats med nebuliserat kolistimetatnatrium och kan förekomma med Colobreathe. Detta

kan vara relaterat till *Candida albicans*-infektion eller överkänslighet. Hudutslag kan även tyda på överkänslighet, och om detta förekommer bör behandlingen sättas ut.

Biverkningar i tabellform

I den 24 veckor långa kliniska studien har följande biverkningar observerats i alla åldersgrupper.

Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande svårighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Immunsystemet			Läkemedelsöverkänslighet
Metabolism- och nutrition			Viktfluktuationer, minskad aptit
Psykiska störningar			Ångest
Centrala och perifera nervsystemet		Balansstörning, huvudvärk	Kramper, sömnighet
Öron och balansorgan		Tinnitus	Örontäppa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, hosta, dysfoni, halsirritation	Hemoptys, bronkospasm, astma, pipande andningsljud,	Bröstsmärta, förvärrad dyspné, faryngolaryngea

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
		obehag i bröstet, infektion i nedre luftvägarna, produktiv hosta, knastrande ljud i lungorna	I smärta, epistaxis, purulent sputum, onormalt ljud i bröstet, ökat sekret i övre luftvägarna
Magtarmkanalen	Dysgeusi	Kräkningar, Illamående	Diarré, tandvärk, salivhypersekretion, gasspänningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	
Njurar och urinvägar			Proteinuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Pyrexia, asteni, trötthet	Törst
Undersökningar		Minskad forcerad expiratorisk volym	
			Medicinfel

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			

Pediatrisk population

I den 24-veckors långa kliniska studien, där Colobreathe administrerades två gånger per dag till vuxna och barn i åldern 6–17 år, var de biverkningar som identifierades i den pediatrika populationen i stor utsträckning liknande biverkningarna för hela populationen. De vanligast rapporterade biverkningarna, i procent av Colobreathe-behandlade patienter, var: hosta (55 %), obehaglig smak (51 %), halsirritation, (34 %), dyspné (10 %) samt dysfoni (10 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom

För närvarande finns det ingen erfarenhet av överdosering med användning av Colobreathe. Däremot kan överdosering möjligen resultera i högre systemisk exponering.

Överdoserings är osannolik genom inhalation, men har konstaterats efter systemisk användning. Fler vanliga tecken och symptom på intravenös överdosering inkluderar ostadighet, parestesi och yrsel. Det kan även resultera i neuromuskulär blockad, som kan leda till muskelsvaghet, apné och möjligen andningsstillestånd. Överdoserings kan även orsaka akut njursvikt, som karakteriseras av minskad urinproduktion och ökade serumkoncentrationer av BUN och kreatinin.

Hantering

Det finns ingen specifik antidot, tillståndet hanteras med stödjande behandling. Metoder att öka elimineringshastigheten av kolistimetatnatrium, t.ex. mannitoldiures, förlängd hemodialys eller peritoneal dialys kan prövas, men effekten är okänd.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Kolistimetatnatrium är en cyklisk antibakteriellt aktiv polypeptid substans, som härleds från *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* och tillhör polymyxingruppen. Polymyxiner verkar genom att skada cellmembranet och de resulterande fysiologiska effekterna är dödliga för bakterien. Polymyxiner är selektiva för Gram-negativa bakterier med hydrofobt yttermembran.

Resistens

Resistent bakterier karakteriseras av modifiering av fosfatgrupper av lipopolysackarid, som ersätts med etanolamin eller

aminoarabinos. Naturligt resistent Gram-negativa bakterier, såsom *Proteus mirabilis* och *Burkholderia cepacia*, visar fullständig substitution av dess lipidfosfat med etanolamin eller aminoarabinos.

Korsresistens

Korsresistens mellan kolistimetatnatrium och polymyxin B förväntas. Eftersom polymyxinernas verkningsmekanism skiljer sig från andra antibakteriella medels verkningsmekanism, skulle resistens mot kolistin och polymyxin av enbart den ovanstående mekanismen inte kunna förväntas resultera i resistens mot andra läkemedelsklasser.

Det epidemiologiska gränsvärdet för kolistimetatnatrium för *Pseudomonas aeruginosa* som skiljer mellan vildtypspopulationen och isolat med förvärvade resistensegenskaper är 4 mg/l.

Klinisk effekt

Den kliniska studien i fas 3 var en randomiserad, öppen, aktivt jämförande studie, som jämförde effekten av kolistimetatnatrium 1 662 500 IE torrpulver för inhalation med tobramycin nebulisatorlösning för inhalation, 300 mg/5 ml, hos 380 patienter med dokumenterad cystisk fibros, som komplicerats av kronisk lunginfektion med *Pseudomonas aeruginosa*. Patienterna var 6 år och äldre, och hade en FEV₁ i procent av förväntad på 25-75 %. Alla patienter skulle också framgångsrikt ha genomfört minst två cykler av nebuliserad tobramycinlösning run-in, före randomisering. Patienterna randomiserades till att få antingen en 1 662 500 IE kapsel av kolistimetatnatrium två gånger per dag, eller 300 mg av

tobramycin, två gånger per dag. Observera att behandlingen inte avbröts när patienterna fick simultana parenterala antibakteriellt aktiva substanser.

Effekten mättes genom ändringen i FEV₁ i procent av förväntad, jämfört med baslinjen efter en 24-veckors behandlingsperiod.

Resultaten av Intent-To-Treat- (ITT) populationen för resultatet av den primära effekten visas nedan:

Ändring i FEV₁ (% förväntad) från baslinjen vid vecka 24 (ITT-population)

Patientgrupp	Colobreathe (Genomsnitt)	Tobramycin (Genomsnitt)	Justerad behandlings- skillnad	95 % KI
Alla patienter med användning av LOCF	-0,90 (n=183)	0,35 (n=190)	-0,97	-2,74, 0,86
Fullbordade patienter	0,39 (n=153)	0,78 (n=171)	-0,29	-2,21, 1,71

Data från den primära utfallsparametern, förväntad FEV₁ %, är inte normalt fördelade. Den justerade behandlingsskillnaden och det 95-procentiga konfidensintervallet har tillbakatransformerats från log-transformerade data. ITT-populationen uteslöt patienter som hade behandlats men som inte visade tecken på kronisk infektion.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Colobreathe för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för pulmonell infektion/kolonisering med *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Kolistimetat absorberas inte i väsentlig grad från lungan efter inhalation av Colobreathe. Efter administrering av Colobreathe 1 662 500 IE två gånger dagligen i 7 dagar till vuxna, ungdomar och barn med cystisk fibros sågs medelvärden för $C_{\max}$ för totalt kolistimetat på upp till 455 ng/ml (medelvärde för vuxna). $T_{\max}$ för totalt kolistimetat uppnåddes mellan 0,5 och 1 timme efter dosering. Även om den populationsfarmakokinetiska analysen visade att ålder är ett statistiskt signifikant kovariat, var AUC_{0-6} och dosjusterad AUC_{0-6} (AUC_{0-6}/D) för totalt kolistimetatnatrium och totalt fritt kolistin jämförbara mellan barn och ungdomar, medan man observerade högre AUC_{0-6} i vuxengruppen. När AUC_{0-6} justerades för dos och kroppsvikt, sågs ett något högre $AUC_{0-6}/D/V$ för totalt kolistimetatnatrium och totalt fritt kolistin hos barn. Man såg en hög populationsfarmakokinetisk variabilitet i alla tre grupperna. Därför anses det inte nödvändigt med någon dosjustering i patientgrupperna med låg ålder.

Höga koncentrationer av totalt fritt kolistin (medelvärde 23,5 mg/l) och totalt kolistimetat (medelvärde 178 mg/l) observerades i sputum 1 timme efter dosering på dag 8 efter administrering två gånger dagligen i sju dagar i samtliga åldersgrupper.

Absorption av kolistimetat från magtarmkanalen inträffar inte i någon större omfattning hos en normal individ.

Distribution

Proteinbindning är låg. Polymyxiner finns kvar i lever, njure, hjärna, hjärta och muskler. En studie av patienter med cystisk fibros anger steady state-volymen av distribution till 0,09 liter/kg.

Metabolism

Kolistimetatnatrium konverteras till basen *in vivo*. Då 80 % av en parenteral dos kan återvinnas oförändrad i urinen, och det inte finns någon gallutsöndring, kan man anta att det återstående läkemedlet är inaktiverat i vävnaderna. Mekanismen är okänd.

Eliminering

En studie av systemisk absorption visade minimal utsöndring i urinen, så att mindre än 3 % av dosen utsöndrades i urinen som kolistimetatnatrium och kolistin. Därför anses det inte nödvändigt med någon dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion. De uppskattade genomsnittliga terminala halveringstiderna för totalt kolistimetatnatrium och totalt fritt kolistin var 3,0 respektive 6,4 timmar.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dos eller toxicitet mot reproduktion, där man använde administreringssätt som säkerställde systemisk exponering, visade inga speciella risker. Inga anmärkningsvärda effekter på fertilitet eller allmän reproduktiv funktion hos råttor eller möss (varken hos

hanar eller honor). I studier av embryo-fosterutveckling hos möss, sågs resorption och minskad ossifikation, och hos råttor minskad fostervikt, minskad ossifikation och vid den höga dosen på 10 mg kolistinbas per dag, minskad postnatal överlevnad. En embryo-fosterstudie hos kaniner rapporterade inga effekter vid intravenösa doser på upp till 80 mg/kg kolistimetatnatrium (32 mg kolistinbas/kg).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 1 662 500 IE, vilket motsvarar ca 125 mg kolistimetatnatrium.

Förteckning över hjälpämnen

Komponenter i hårda PEG-gelatinkapslar:

Gelatin

Polyetylenglykol

Renat vatten

Natriumlaurylsulfat

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i innerförpackningen tills precis före användning.
Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

För kapslar finns inga speciella krav för destruktion.
Turbospin-enheten ska kasseras efter att
behandlingsförpackningen är slut.

Colobreathe-kapslar bör endast administreras med användning av
Turbospin-inhalatorn.

Hur du tar Colobreathe med hjälp av Turbospin-inhalatorn

Föreberedelse av Turbospin

1. Ta bort locket. Det lossnar om du drar försiktigt.
2. Skruva loss munstycket, så att
3. Ta ut en enda kapsel från blisterförpackningen. När du har tagit
4. För försiktigt in kapseln i kammaren med den bredaste änden först. Ingen kraft behövs.
5. Sätt nu tillbaka munstycket genom att skruva det på plats.

Hur du genomborrar kapseln och inhalerar läkemedlet

6. För att genomborra kapseln:

- Håll inhalatorn med munstycket rakt upp och tryck försiktigt kolven uppåt tills den synliga linjen nås – du kommer här att känna motstånd och detta låser fast kapseln som blir redo att genomborras. Håll kvar det läget innan du fortsätter med genomborrningen.

- Nu när kapseln är fastlåst fortsätter du att trycka kolven så långt det går och sedan släpper du.
- Kapseln är nu genomborrad och innehållet kan inhaleras.
- Genomborra **inte** kapseln mer än en gång. Du kan se en liten mängd pulver friges från kapselkammaren efter att kapseln har genomborrats. Detta är normalt.

7. Andas långsamt ut. Placera munstycket mellan läpparna och tänderna. Se till att det är tätt mellan läpparna och munstycket. Var försiktig så att du inte täcker över luftspringorna med fingrarna eller munnen under inhalationen.

8. Andas sedan in långsamt och djupt genom munnen med en hastighet som är tillräcklig för att du ska höra eller känna kapseln snurra.

9. Ta bort Turbospin-inhalatorn från munnen och håll andan i ca 10 sekunder, eller så länge det känns bekvämt, och andas sedan långsamt ut.

10. Om du inte hör kapseln snurra, kan kapseln ha fastnat i facket. Om detta inträffar, kan du frigöra kapseln genom att försiktigt knacka på inhalatorns kammare. Försök inte frigöra kapseln genom att gång på gång trycka på kolven. Om kapseln inte kan frigöras och pulvret inte kan inhaleras, kasserar du den brutna kapseln och eventuellt pulver som finns kvar i den och använder en annan.

11. Inhalera läkemedlet igen genom att upprepa steg 7 och 8 för att säkerställa att du har tömt kapseln.

12. Du kan kontrollera om kapseln är tom genom att skruva loss munstycket och kontrollera kapseln.

13. När allt innehåll har inhalerats, sköljer du munnen väl med vatten och spottar ut.

Hur du tar ut den tomma kapseln ur Turbospin

14. När kapseln är tom, skruvar du loss munstycket, tar ut och kasserar den tomma kapseln.

Ytterligare information

När du andas in långsamt, suger du in luft genom Turbospin-inhalatorn och in i kapselkammaren. De små läkemedelspartiklarna i kapseln fångas upp av luftflödet och transporteras genom luftvägarna ner till lungorna.

Ibland kan mycket små delar av kapselhöljet komma in i munnen eller luftvägarna.

- Om detta inträffar, kan du kanske känna dessa bitar på tungan eller i luftvägarna.
- Kapselhöljet är gjort av gelatin, som är ofarligt för människor om det sväljs eller inandas.
- Risker att kapseln bryts i bitar ökar om kapseln genomborras mer än en gång i steg 6.

Förpackningsinformation

Inhalationspulver, hård kapsel 1662500 IE Hårda, genomskinliga PEG gelatinkapslar som innehåller ett fint, vitt pulver.

56 kapsel/kapslar blister, 12038:19, F, Övriga förskrivare:
tandläkare

56 kapsel/kapslar blister, 12038:19, F, Övriga förskrivare:
tandläkare

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Inhalationspulver, hård kapsel 1662500 IE