

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadim, 1 miljon internationella enheter (IE), pulver till lösning för nebulisator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 1 miljon internationella enheter (IE), vilket motsvarar ca 80 mg kolistimetatnatrium.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till lösning för nebulisator.
Pulvret är vitt till benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tadim indikeras för behandling av vuxna och barn med kroniska lunginfektioner orsakade av *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros (se avsnitt 5.1)

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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:

Administrering via inhalation

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 iaktas hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering anses inte nödvändig.

Administreringssätt

Tadim för nebulisering bereds med en spädningslösning och administreras genom nebulisering med hjälp av lämplig nebulisator.

Egenskaper för läkemedelstillförsel från in vitro-studier med olika nebulisatorsystem beskrivs nedan.

Egenskaper		Nebulisatorsystem		
		Respironics I-neb AAD med 0,3 ml (grå) läkemedels-behållare	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint med Pari Boy SX kompressor
		Tadim dos placerad i nebulisatorsystemet		
		1 miljon IE i 1 ml	1 miljon IE i 3 ml	1 miljon IE i 3 ml
(a)	Dropp-storleks-fördelning; Median partikelstorlek: d_{50} (μm)	4,34	4,56	4,37
(b)	Total läkemedelstillförsel från nebulisator munstycket # (miljoner IE)	0,333	0,277	0,385
(c)	Finpartikelfraktion ($\% < 5\mu\text{m}$)	59,55	58,19	57,73
(d)	Finpartikeldos tillförd från nebulisator munstycket # (miljoner IE $< 5\mu\text{m}$)	0,198	0,161	0,222
(e)	Tid för tillförsel #	3 minuter, 36 sekunder	5 minuter, 0 sekunder	6 minuter, 40 sekunder
(f)	Hastighet på läkemedelstillförsel från nebulisator munstycket # (miljoner IE/minut)	0,055	0,032	0,033
# Mätt med en simulerad inhalation: exhalation (I:E) kvot på 1:1, en tidalvolym på 500 ml och 15 andetag per minut.				
		• All Tadim beredd med en 50:50 blandning av WFI och 0,9 % koksaltlösning till den rekommenderade volymen för varje nebulisator system.		
		• Pari Boy SX används med tryck 1,6 bar, flödes hastighet 5,1 l /minut.		
		• (d) beräknas från (b) / 100 x (c)		
		• (f) = (d) / (e)		

Egenskaper		Nebulisatorsystem		
		Respironics I-neb AAD med 0,5 ml (lila) läkemedels-behållare	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint med Pari Boy SX kompressor
		Tadim dos placerad i nebulisatorsystemet		
		1 miljon IE i 1 ml	2 miljoner IE i 4 ml	2 miljoner IE i 4 ml
(a)	Dropp-storleks-fördelning; Median partikelstorlek: d_{50} (μm)	4,81	4,31	4,35
(b)	Total läkemedelstillförsel från nebulisator munstycket # (miljoner IE)	0,579	0,601	0,861
(c)	Finpartikelfraktion (% < $5\mu\text{m}$)	53,01	63,11	57,73
(d)	Finpartikeldos tillförd från nebulisator munstycket # (miljoner IE < $5\mu\text{m}$)	0,307	0,379	0,497
(e)	Tid för tillförsel #	8 minuter, 29 sekunder	6 minuter, 38 sekunder	11 minuter, 32 sekunder
(f)	Hastighet på läkemedelstillförsel från nebulisator munstycket # (miljoner IE/minut)	0,036	0,057	0,043
# Mätt med en simulerad inhalation: exhalation (I:E) kvot på 1:1, en tidalvolym på 500 ml och 15 andetag per minut.		- All Tadim beredd med en 50:50 blandning av WFI och 0,9 % koksaltlösning till den rekommenderade volymen för varje nebulisator system. - Pari Boy SX används med tryck 1,6 bar, flödes hastighet 5,1 l /minut. (d) beräknas från (b) / 100 x (c) (f) = (d) / (e)		

Kolistimetatnatrium undergår hydrolys till den aktiva substansen kolistin i vattenlösning. Särskilda anvisningar för destruktion och hantering av färdigberedd lösning finns i avsnitt 6.6.

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 injektionsflaska.

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

4.3 Kontraindikationer

Tadim är kontraindicerat hos patienter med känd överkänslighet mot kolistimetatnatrium eller andra polymyxiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Bronkospasm

Nebulisering av kolistimetatnatrium kan framkalla hosta eller bronkospasm. Kvävningsskänsla har rapporterats i vissa fall. 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 kolistimetatnatrium 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 en bedömning av serumkoncentrationen, 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 läkemedel. 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 till 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. Dosreduktion 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 också avsnitt 4.5).

Porfyri

Används med extrem försiktighet till patienter med porfyri.

Mikrobisk resistens

Kolistimetatnatriumförvärvad resistens i mukoid *Pseudomonas aeruginosa* vid klinisk användning har rapporterats. Känslighetstest bör utföras på patienter som står på långtidsbehandling vid de ordinarie läkarbesöken och närhelst en patient upplever en försämring (se avsnitt 5.1).

Övrigt

Kolistimetatnatrium är känt för att minska den presynaptiska frisättningen av acetylkinolin i neuromuskulära förbindelsen och ska ges försiktigt till patienter med myasthenia gravis., endast om det är absolut nödvändigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av effekten av kolistimetatnatrium på frisättning av acetylkinolin bör icke-depolariserande muskelrelaxantia användas med extrem försiktighet hos patienter som får kolistimetatnatrium, eftersom deras effekt kan förlängas (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av inhalerat kolistimetatnatrium med andra nefrotoxiska eller neurotoxiska läkemedel (t.ex. cefalotinnatrium, aminoglykosider, icke-depolariserande muskelavslappnande medel) bör endast ske med största försiktighet (gäller även vid intravenös eller intramuskulär administrering) (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium och makrolider såsom azitromycin och klaritromycin, eller fluorokinoloner såsom norfloxacin och ciprofloxacin, bör ske med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier tyder inte på någon teratogen potential. Det finns dock belägg för att kolistimetatnatrium passerar placenta och följaktligen finns det risk för fostertoxicitet vid administrering under graviditet. Tadin bör endast ges under graviditet om nyttan överväger eventuella risker.

Amning

Kolistimetatnatrium utsöndras i bröstmjölk; amning rekommenderas inte under behandling.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av kolistimetatnatrium på mänsklig fertilitet. Djurstudier med kolistimetat tyder inte på negativa effekter på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och 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.

4.8 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 4.4).

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna 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 $< 1/1,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Rapporterade biverkningen
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 via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antibakteriella medel, Polymyxiner.
ATC-kod: J01XB01

Allmänna egenskaper

Verkningsmekanism

Kolistimetatnatrium är en prodrug till kolistin ett polymyxinantibiotikum (tillhör polymyxin E-gruppen). Det är en polypeptidstruktur som härstammar från *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*.

Polymyxinantibiotika är ytaktiva ämnen och verkar genom att binda till och ändra permeabiliteten i bakteriernas cellmembran och orsaka bakteriell celldöd. Polymyxiner är baktericida mot gramnegativa bakterier med ett hydrofobt yttre membran.

Farmakodynamisk effekt

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

Resistensmekanismer

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

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och med tiden för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertutlåtande sökas, när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet, vid åtminstone vissa typer av infektioner, kan ifrågasättas.

Allmänt känsliga arter

Acinetobacter arter

Haemophilus influenzae

Klebsiella arter

Pseudomonas aeruginosa

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (tidigare *Alcaligenes xylosoxidans*)

Naturligt resistenta organismer

Burkholderia cepacia och besläktade arter

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

Resistens

Den förvärvade resistensen mot kolistimetatnatrium hos mukoid *Pseudomonas aeruginosa* har rapporterats vara ca 3 %. Lokala grader av resistens kan variera och innefatta högre grader (se avsnitt 4.4).

Korsresistens

Det finns ingen korsresistens mellan polymyxiner och andra antibiotikafamiljer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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 dosen 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.

Distribution

Proteinbindningen är låg. Kolistimetatnatriumantibiotika är kända för att kvarstå i muskelvävnad, lever, njure, hjärta och hjärna. Distributionsvolymen har beräknats till 0,09 l/kg i en studie på patienter med cystisk fibros.

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 dos oförändrad i urinen inom 8 timmar och ca 80 % inom 24 timmar. Det sker ingen gallutsöndring.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier med kolistimetat tyder inte på skadliga effekter på fertilitet eller fosterutveckling.

Data om möjlig karcinogenicitet för kolistimetatnatrium saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Tillägg av andra antibiotika till Tadim-lösningar kan leda till utfällning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 3 år.

Efter beredning:

Kemisk och fysisk stabilitet under användning av lösning som rekonstituerats i originalinjektionsflaskan har visats för upp till 24 timmar i 2 till 8 °C.

Patienter som självbehandlar med inhalerad antibiotika (via nebulisator) bör uppmanas att använda lösningen direkt efter beredningen. Om detta inte är möjligt så bör lösningen förvaras högst 24 timmar i kylskåp.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten levereras i en klar 10R ISO injektionsflaska (nominell volym 10 ml) av glas typ I. Injektionsflaskan är förseglad med en silikoniserad gummipropp av klorbutyl typ I som skyddas av en 20 mm avrivningsbar kapsyl av aluminium med ett rött snäpp-lock av plast i mitten. Produkten levereras i förpackningar om 30 injektionsflaskor. I medlemsstater där I-neb används innehåller varje förpackning även en Tadim-skiva för att möjliggöra användning med I-neb AAD System.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Tadim kan rekonstitueras för att bereda en klar, färglös till svagt gul lösning med antingen vatten för injektionsvätskor för att bereda en hypoton lösning, en 50:50-blandning av vatten för injektionsvätskor och 0,9 % natriumklorid för att bereda en isoton lösning eller 0,9 % natriumklorid för att bereda en hyperton lösning. Den volym som används för rekonstituering ska överensstämma med den bruksanvisning som medföljer nebulisatorenheten och är normalt inte mer än 4 ml. Snurra försiktigt under rekonstituering för att undvika skumbildning. Färdigberedd Tadim kan användas tillsammans med alla konventionella nebulisatorer lämpliga för administrering av antibiotikalösningar.

Lösningen bör användas omedelbart efter beredning. Skulle detta inte vara möjligt så måste lösningen förvaras i kylskåp och användas inom 24 timmar. Oanvänd lösning som finns kvar i nebulisatorn ska kasseras efter behandling. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

För anvisningar om användning av Tadim med I-neb AAD System, se detaljerade instruktioner som medföljer hjälpmedlet.

Konventionella nebulisatorer ger ett kontinuerligt flöde och det är troligt att en del nebuliseringsläkemedel sprids i den lokala omgivningen. Vid användning av en konventionell nebulisator bör Tadim ges i ett väl ventilerat utrymme, särskilt i sjukhusmiljö där flera patienter använder nebulisatorer samtidigt. Slangar eller filter kan användas för att förebygga att avfallsaerosoler kommer ut i miljön.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

43341

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-07-02

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-27