

13. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Kolistimetatnatrium "Noridem", pulver til opløsning til nebulisator 2 mill. IE**

**0. D.SP.NR.**

33837

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kolistimetatnatrium "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 2 millioner IE colistimethatnatrium.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til opløsning til nebulisator

Hvidt til råhvidt pulver.

pH for 1 hætteglas colistimethatnatrium 2 millioner IE pulver i 4 ml: 6,5‑8,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kolistimetatnatrium "Noridem" til inhalation er indiceret til behandling af kroniske lungeinfektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos voksne og pædiatriske patienter med cystisk fibrose (se pkt. 5.1).

Behandlingen skal ske under hensyntagen til de officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Det anbefales, at colistimethatnatrium (CMS) administreres under opsyn af læger med relevant erfaring i dets anvendelse.

Dosering

Dosis kan justeres afhængigt af tilstandens sværhedsgrad og den kliniske respons.

Anbefalet dosisinterval:

*Administration via inhalation*

*Voksne, unge og børn ≥ 2 år*

1‑2 millioner IE to til tre gange dagligt (maks. 6 millioner IE/dag)

*Børn < 2 år*

0,5‑1 million IE to gange dagligt (maks. 2 millioner IE/dag)

De relevante kliniske retningslinjer for behandlingsregimer, herunder behandlingsvarighed, periodicitet og samtidig administration af andre antibakterielle midler, skal overholdes.

Særlige populationer

*Ældre*

Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis.

*Nedsat nyrefunktion*

Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis, men der tilrådes forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis.

Administration

Til inhalation.

Velegnede nebulisatorer er de genanvendelige jet-nebulisatorer, herunder PARI LC PLUS eller PARI LC SPRINT anvendt med en passende kompressor (PARI TurboBOY SX), eller membran-nebulisatoren, eFlow rapid.

Begge typer kompressorer betjenes med tænd/sluk-kontakt og er brugervenlige.

**Kolistimetatnatrium "Noridem"**> **2** **millioner IE** er beregnet til administration via nebulisering ved hjælp af en egnet nebulisator som nævnt ovenfor.

Karakteristika for lægemiddelafgivelse fra *in vitro*-studier med de forskellige nebulisatorsystemer er beskrevet i tabellen nedenfor:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Nebulisatorsystem | | |
| Parameter | *PARI LC Sprint* | *PARI LC plus* | eFlow rapid |
| Total lægemiddelafgivelse fra nebulisatorens mundstykke (million IE) | 1,256 | 1,319 | 1,207 |
| Lægemiddelafgivelseshastighed (million IE/minut) | 0,119 | 0,124 | 0,183 |
| Finpartikelfraktion (% < 5 µm) | 65,3 | 53,7 | 50,0 |
| Dråbestørrelsesfordeling. Mass median aerodynamic diameter (MMAD) (μm) | 3,7 | 4,4 | 4,8 |
| Geometrisk standardafvigelse (GSD) | 2,4 | 2,1 | 1,8 |
| Målt med colistimethatnatrium 2 millioner IE rekonstitueret med 4 ml 0,9 % natriumchloridopløsning | | | |

Colistimethatnatrium er meget opløseligt i rekonstitutionsmediet. Den anbefalede teknik til opløsning af lægemidlet er tilsætning af 4 ml isotonisk natriumchloridopløsning (0,9 vægtprocent) til hætteglasset med Kolistimetatnatrium "Noridem" 2 million IE, under forsigtig omrystning.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

På grund af potentiel skumdannelse bør kraftig omrystning undgås. Den færdige opløsning til nebulisering skal fremstå klar og forsigtigt overføres til nebulisatorens lægemiddelbeholder.

Opløsningen er kun til engangsbrug, og eventuelle rester af opløsningen skal kasseres.

Nebulisatoren skal håndteres i henhold til instruktionerne for den pågældende nebulisator under brug.

Patienten skal sidde i en oprejst stilling og trække vejret normalt under inhalationen. Inhalationen skal udføres uden afbrydelse af den normale vejrtrækning.

Nebulisatoren skal rengøres og desinficeres efter brug som beskrevet i ”brugsanvisningen” til den pågældende nebulisator.

Colistimethatnatrium undergår hydrolyse og omdannes til det aktive stof colistin i vandig opløsning. For særlige forholdsregler vedrørende bortskaffelse og håndtering af rekonstituerede opløsninger, se pkt. 6.6.

Hvis der tages andre behandlinger, skal de tages i den rækkefølge, som lægen foreskriver.

Omregningstabel for lægemidlet

I EU må dosen af colistimethatnatrium (CMS) kun ordineres og administreres som IE. Produktets etiket angiver antallet af IE pr. hætteglas.

De forskellige betegnelser til angivelse af potens har givet anledning til forvirring og fejlmedicinering. I USA og andre dele af verden angives dosis som milligram colistinbase-aktivitet (mg CBA).

Nedenstående omregningstabel er vejledende, og værdierne skal udelukkende betragtes som nominelle og omtrentlige.

*CMS-omregningstabel*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Potens |  | ≈ masse af 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 |

\* Det aktive stofs nominelle styrke = 12 500 IE/mg

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for colistimethatnatrium, colistin eller andre polymyxiner.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nyrefunktionen skal monitoreres ved behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen hos alle patienter. Dosis af colistimethatnatrium skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hypovolæmiske patienter og patienter, der får andre potentielt nefrotoksiske lægemidler, har en øget risiko for nefrotoksicitet relateret til colistin (se pkt. 4.5 og 4.8). I en række studier er nefrotoksicitet blevet forbundet med kumulativ dosis og behandlingsvarighed. Fordelen ved en lang behandlingsvarighed skal afvejes mod den potentielt øgede risiko for renal toksicitet.

Der skal udvises forsigtighed ved administration af colistimethatnatrium til spædbørn < 1 år, da nyrefunktionen ikke er fuldt moden hos denne aldersgruppe. Endvidere er det ikke kendt, hvordan umoden nyrefunktion og metabolisk funktion påvirker omdannelsen af colistimethatnatrium til colistin.

I tilfælde af en allergisk reaktion skal behandlingen med colistimethatnatrium seponeres og passende foranstaltninger iværksættes.

Det er blevet rapporteret, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, f.eks. i forbindelse med overdosering eller manglende dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, har medført neurotoksiske virkninger, såsom paræstesi i ansigtet, kraftnedsættelse i muskler,vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykose og apnø. Patienterne bør overvåges for perioral paræstesi og paræstesi i ekstremiteterne, som er tegn på overdosering (se pkt. 4.9).

Colistimethatnatrium er kendt for at reducere den præsynaptiske frigivelse af acetylcholin i den neuromuskulære overgang og bør derfor anvendes med den største forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis og kun, hvis det er strengt nødvendigt.

Der er rapporteret om respirationsstop efter intramuskulær administration af colistimethatnatrium. Nedsat nyrefunktion øger risikoen for apnø og neuromuskulær blokade efter administration af colistimethatnatrium.

Colistimethatnatrium bør anvendes med den største forsigtighed hos patienter med porfyri.

Der er rapporteret om antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis i forbindelse med næsten alle antibakterielle midler og kan forekomme med colistimethatnatrium. Sværhedsgraden kan variere fra let til livstruende. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der udvikler diarré under eller efter behandling med colistimethatnatrium (se pkt. 4.8). Seponering af behandlingen og administration af et specifikt lægemiddel til behandling af *Clostridium difficile* skal overvejes. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Der kan forekomme bronkospasme ved inhalation af antibiotika. Dette kan forebygges eller behandles med passende anvendelse af beta2‑agonister. Bliver det problematisk, skal behandlingen seponeres.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige ”natriumfrit”.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af andre formuleringer af colistimethatnatrium, da der kun er ringe erfaring hermed og risiko for summativ toksicitet.

Der er ikke udført interaktionsstudier *in vivo*. Mekanismen bag omdannelse af colistimethatnatrium til det aktive stof colistin er ikke klarlagt. Mekanismen bag colistinclearance, herunder renal clearance, er ligeledes ukendt. Colistimethatnatrium eller colistin inducerede ikke aktiviteten af noget testet P 450 CYP-enzym (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4/5) i *in vitro*-studier med humane hepatocytter.

Potentialet for lægemiddelinteraktioner skal tages i betragtning, når colistimethatnatrium administreres sammen med lægemidler, der er kendt for at hæmme eller inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer eller lægemidler, der er kendt for at være substrater for renale transportmekanismer.

På grund af colistins virkninger på frigivelsen af acetylcholin skal ikke-depolariserende muskelrelaksantia anvendes med forsigtighed til patienter, der får colistimethatnatrium, da virkningen kan blive forlænget (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med colistimethatnatrium og makrolider, såsom azithromycin og clarithromycin, eller fluorquinoloner, såsom norfloxacin og ciprofloxacin, skal ske med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med colistimethatnatrium og andre potentielt neurotoksiske og/eller nefrotoksiske lægemidler skal undgås. Disse inkluderer aminoglykosider, såsom gentamycin, amikacin, netilmicin og tobramycin. Der kan være en forhøjet risiko for nefrotoksicitet ved samtidig behandling med cefalosporiner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data for colistimethatnatriums virkning på fertiliteten hos mennesker.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af colistimethatnatrium til gravide kvinder. Enkeltdosisstudier ved human graviditet viser, at colistimethatnatrium passerer placentabarrieren, og der er derfor risiko for fostertoksicitet, hvis der administreres gentagne doser under graviditet. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår colistimethatnatriums virkning på reproduktion og udvikling *(se pkt. 5.3, Non-kliniske sikkerhedsdata)*. Colistimethatnatrium bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelene for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Colistimethatnatrium udskilles i human mælk, hvorfor amning frarådes.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Under parenteral behandling med colistimethatnatrium kan der opstå neurotoksicitet med mulighed for svimmelhed, forvirring eller synsforstyrrelser. Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse virkninger opstår.

**4.8 Bivirkninger**

Inhalation kan forårsage hoste eller bronkospasme.

Der er rapporteret om ømhed i halsen eller munden, som kan skyldes *Candida albicans*-infektion eller overfølsomhed. Hududslæt kan ligeledes være tegn på overfølsomhed, og hvis dette indtræffer, skal behandlingen seponeres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosering kan forårsage neuromuskulær blokade, som kan føre til kraftnedsættelse i muskler, apnø og muligt respirationsstop. Overdosering kan endvidere forårsage akut nyresvigt, som viser sig ved nedsat diurese og forhøjede serumkoncentrationer af urinkvælstof og kreatinin.

Der findes ingen specifik antidot. Håndteres med understøttende behandling. Det kan forsøges at øge eliminationshastigheden af colistin, f.eks. ved hjælp af mannitoldiurese, forlænget hæmodialyse eller peritonealdialyse, men effektiviteten er ukendt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre antibakterielle midler, polymyxiner, ATC-kode: J01XB01

Virkningsmekanisme

Colistin er et antibakterielt middel og et cyklisk polypeptid, der tilhører gruppen af polymyxiner. Polymyxiner virker ved at beskadige cellemembranen, og de resulterende fysiologiske virkninger er letale for bakterien. Polymyxiner er selektive for aerobe, gramnegative bakterier med en hydrofob ydre membran.

Resistens

Resistente bakterier er kendetegnet ved en modificering af phosphatgrupperne på lipopolysaccharidet, der bliver substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose. Hos naturligt resistente gramnegative bakterier, såsom *Proteus mirabilis* og *Burkholderia* *cepacia*, bliver lipidphosphat fuldstændigt substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose.

Der forventes krydsresistens mellem colistin (polymyxin E) og polymyxin B. Idet polymyxinernes virkningsmekanisme er forskellig fra andre antibakterielle midler, forventes det ikke, at resistens over for colistin og polymyxin alene på grund af ovennævnte mekanisme vil føre til resistens over for andre lægemiddelklasser.

Forhold mellem farmakokinetik/farmakodynamik

Det er blevet rapporteret, at polymyxiner har en koncentrationsafhængig baktericid virkning på følsomme bakterier. fAUC/MIC formodes at korrelere med klinisk virkning.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **EUCAST-grænseværdier** | | | |
|  | Følsomme (S) | Resistente (R)a |
| *Pseudomonas* spp.b | (≤ 4 mg/l) | (> 4 mg/l) |

a *Grænseværdierne gælder for en dosis på 4,5 millioner IE x 2. En startdosis (9 millioner IE) kan være nødvendig*.

b *MIC-bestemmelse for colistin skal foretages med bouillon-mikrofortynding. Der skal udføres kvalitetskontrol med både en modtagelig kvalitetskontrol-stamme (E. Coli ATCC 25922 eller P. aeruginosa ATCC 27853) og den colistinresistente E. coli NCTC 13846 (mcr‑1‑positiv).*

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De farmakokinetiske oplysninger for colistimethatnatrium (CMS) og colistin er begrænsede. Der er tegn på, at farmakokinetikken hos kritisk syge patienter er forskellig fra farmakokinetikken hos patienter med mindre alvorlig fysiologisk forstyrrelse og hos raske frivillige. Følgende data er baseret på studier, der anvender HPLC til bestemmelse af CMS/colistin-plasmakoncentrationer.

Absorptionen fra mave-tarm-kanalen optræder ikke i nogen væsentlig udstrækning hos normale personer.

Der er rapporteret om varierende absorption i forbindelse med nebulisering, som kan afhænge af aerosolpartikelstørrelsen, nebulisatorsystemet og lungestatus. Der er rapporteret om serumkoncentrationer fra nul til potentielt terapeutiske koncentrationer på 4 mg/l eller mere i studier af raske forsøgspersoner og patienter med forskellige infektioner. Det er derfor vigtigt altid at være opmærksom på muligheden for systemisk optagelse, når patienterne behandles med inhalation.

Fordeling

Fordelingsvolumenet af colistin hos raske forsøgspersoner er lavt og svarer omtrent til ekstracellulærvæsken (ECF). Fordelingsvolumenet er relevant forøget hos kritisk syge forsøgspersoner. Proteinbindingen er moderat og falder ved højere koncentrationer. I fravær af meningeal inflammation er penetrationen i cerebrospinalvæsken (CSF) minimal, men den øges ved tilstedeværelse af meningeal inflammation.

Både CMS og colistin har lineær farmakokinetik inden for det klinisk relevante dosisområde.

Elimination

Eliminationen af colistimethatnatrium efter nebulisering er ikke blevet undersøgt.

Det estimeres, at ca. 30 % af colistimethatnatrium omdannes til colistin hos raske personer. Dets clearance er afhængig af kreatininclearance, og i takt med at nyrefunktion nedsættes, omdannes en større del af CMS til colistin. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan graden af omdannelse være helt op til 60 til 70 %. CMS elimineres overvejende via nyrerne ved glomerulær filtration. Hos raske personer udskilles 60 til 70 % af CMS uomdannet i urinen i løbet af 24 timer.

Elimineringen af det aktive colistin er ufuldstændigt karakteriseret. Colistin undergår omfattende renal tubulær reabsorption og elimineres enten ikke-renalt eller via renal metabolisme med potentiale for renal akkumulering. Colistinclearance reduceres ved nedsat nyrefunktion, muligvis pga. øget omdannelse af CMS.

Halveringstiden for colistin hos raske forsøgspersoner og personer med cystisk fibrose er henholdsvis ca. 3 timer og 4 timer med en total clearance på ca. 3 l/time. Hos kritisk syge patienter er halveringstiden blevet rapporteret til at være forlænget til omkring 9‑18 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data for potentiel genotoksicitet er begrænsede, og der forligger ingen karcinogenicitets­data for colistimethatnatrium. Det er dokumenteret, at colistimethatnatrium inducerer kromosomafvigelser i humane lymfocytter *in vitro*. Denne virkning kan være forbundet til en reduktion i det mitotiske indeks, som også blev observeret.

Reproduktionstoksicitetsstudier hos rotter og mus viste ingen potentiel teratogenicitet. Colistimethatnatrium administreret intramuskulært under organogenesen hos kaniner ved 4,15 mg/kg og 9,3 mg/kg resulterede imidlertid i talipes varus hos henholdsvis 2,6 % og 2,9 % af fostrene. Disse doser er 0,5 og 1,2 gange større end den maksimale daglige dosis til mennesker. Derudover sås der øget resorption ved 9,3 mg/kg.

Der foreligger ingen andre non‑kliniske sikkerhedsdata af relevans for den ordinerende læge ud over sikkerhedsdataene opnået fra patienteksponering, som allerede er anført i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Blandinger af nebulisatoropløsninger, der indeholder colistimethatnatrium, skal undgås.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Rekonstitueret opløsning:

Hydrolysen af colistimethat øges betydeligt, når det rekonstitueres og fortyndes under den kritiske micellekoncentration på ca. 80 000 IE pr. ml.

Opløsninger under denne koncentration skal anvendes med det samme.

Den kemiske og fysiske stabilitet ved anvendelse af rekonstitueret opløsning i det originale hætteglas med en koncentration ≥ 80 000 IE/ml er blevet påvist for: 2 millioner IE i 3 timer ved 2‑8 °C, når det opløses i 4 ml natriumchloridopløsning (0,9 %) til injektion eller vand til injektionsvæsker.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3*.*

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I-hætteglas af klart glas med kapacitet til > 10 ml, der er lukket med 20 mm type I-brombutylgummipropper og forseglet med 20 mm aluminiumshætter (orange flip-top-hætte eller lilla afrivningshætte).

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 30 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anvisninger vedrørende klargøring af opløsning til nebulisator

Indholdet af hætteglasset skal rekonstitueres med enten vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning 9 mg/ml/(0,9 %) til injektion.

Colistimethatnatrium er meget opløseligt i rekonstitutionsmediet. Den anbefalede teknik til opløsning af lægemidlet tilsætning af 4 ml isotonisk natriumchloridopløsning til hætteglasset med Kolistimetatnatrium "Noridem" 2 millioner IE under forsigtig omrystning.

Afgivelsen fra nebulisatoren kan lukkes ud i det fri, eller der kan monteres et filter. Nebulisering skal finde sted i et godt ventileret rum.

Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs eller ikke mere intensivt farvet end en Y6-opløsning uden synlige partikler.

Opløsningerne er kun til engangsbrug, og eventuelle rester af opløsningen skal kasseres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

10 65 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

Demo S.A. Pharmaceutical Industry

21st km National Road Athens-Lamia

145 68 Krioneri, Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71178

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-