

1. LEGEMIDLETS NAVN

Promixin, 1 million internasjonale enheter (IE) pulver til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 million internasjonale enheter (IE) som omtrent tilsvarer 80 mg kolistimetatnatrium.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til inhalasjonsvæske til nebulisator, oppløsning. Pulveret er hvitt til offwhite

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Promixin er indisert for behandling hos voksne og barn av kroniske lungeinfeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose (se pkt. 5.1).

Offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Det anbefales at kolistimetatnatrium blir administrert under tilsyn av leger med relevant erfaring i bruk av legemiddelet.

Dosering

Dosen kan justeres avhengig av alvorlighetsgraden av tilstanden og klinisk respons.
Anbefalt doseområde:

Administrasjon via inhalasjon

Voksne, ungdom og barn ≥ 2 år

1-2 mIE to eller tre ganger om dagen (maks 6 mIE/dag)

Barn < 2 år

0,5-1 mIE to ganger daglig (maks 2 mIE/ dag)

Relevante kliniske retningslinjer for behandlingsregimer, inkludert behandlingsvarighet, periodisitet og samtidig administrasjon av andre antibakterielle midler bør følges.

Eldre personer

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig, men forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig

Administrasjonsmåte

Promixin til nebulisator skal rekonstitueres med en fortynnende oppløsning og administreres ved nebulisering med en egnet nebulisator.

Frisettingsegenskaper fra *in vitro*-studier med forskjellige nebulisatorsystemer er beskrevet nedenfor:

Egenskap		Nebulisatorsystem		
		Respironics I-neb AAD med 0,3 ml (grått) medisineringskammer	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint med Pari Boy SX kompressor
		Promixin-dose lagt i nebulisatorsystem		
		1 millioner IE i 1 ml	1 millioner IE i 3 ml	1 millioner IE i 3 ml
(a)	Fordeling av dråpestørrelse; Median partikkelstørrelse: d_{50} (μm)	4,34	4,56	4,37
(b)	Totalmengde legemiddel frisatt fra nebulisatormunnstykke # (millioner IE)	0,333	0,277	0,385
(c)	Finpartikkelfraksjon ($\% < 5 \mu\text{m}$)	59,55	58,19	57,73
(d)	Finpartikkeldose frisatt fra nebulisatormunnstykke # (millioner IE $< 5 \mu\text{m}$)	0,198	0,161	0,222
(e)	Frisettingstid #	3 minutter, 36 sekunder	5 minutter, 0 sekunder	6 minutter, 40 sekunder
(f)	Hastighet på frisatt legemiddel fra nebulisatormunnstykke # (millioner IE/minutt)	0,055	0,032	0,033
# Målt via simulert inhalasjon: Utåndingsforhold (I:U) på 1:1, et respirasjonsvolum på 500 ml og 15 åndetrek per minutt.				
		• All Promixin rekonstituert med en 50:50-blanding av vann til injeksjonsvæsker og 0,9 % saltvannsoppløsning til anbefalt volum for hvert nebulisatorsystem.		
		• Pari Boy SX brukt ved 1,6 bar trykk, 5,1 l/minutt flow-hastighet.		
		• (d) er beregnet som (b) / 100 x (c)		
		• (f) = (d) / (e)		

Egenskap		Nebulisatorsystem		
		Respironics I-neb AAD med 0,5 ml (lilla) medisineringskammer	Pari eflow rapid	Pari LC Sprint med Pari Boy SX kompressor
		Promixin-dose lagt i nebulisatorsystem		
		1 millioner IE i 1 ml	2 millioner IE i 4 ml	2 millioner IE i 4 ml
(a)	Fordeling av dråpestørrelse; Median partikkelstørrelse: d_{50} (μm)	4,81	4,31	4,35
(b)	Totalmengde legemiddel frisatt fra nebulisatormunnstykke # (millioner IE)	0,579	0,601	0,861
(c)	Finpartikkelfraksjon ($\% < 5 \mu\text{m}$)	53,01	63,11	57,73
(d)	Finpartikkeldose frisatt fra nebulisatormunnstykke # (millioner IE $< 5 \mu\text{m}$)	0,307	0,379	0,497
(e)	Frisettingstid #	8 minutter, 29 sekunder	6 minutter, 38 sekunder	11 minutter, 32 sekunder
(f)	Hastighet på frisatt legemiddel fra nebulisatormunnstykke # (millioner IE $< 5 \mu\text{m}$)	0,036	0,057	0,043
# Målt via simulert inhalasjon: Utåndingsforhold (I:U) på 1:1, et respirasjonsvolum på 500 ml og 15 åndetrekk per minutt. • All Promixin rekonstituert med en 50:50-blanding av vann til injeksjonsvæsker og 0,9 % saltvannsoppløsning til anbefalt volum for hvert nebulisatorsystem. • Pari Boy SX brukt ved 1,6 bar trykk, 5,1 l/minutt flow-hastighet. • (d) er beregnet som (b) / 100 x (c) • (f) = (d) / (e)				

Kolistimetatnatrium gjennomgår hydrolyse til den aktive substansen kolistin i vandig oppløsning. For særlige forsiktighetsregler for avhending og håndtering av rekonstituerte oppløsninger, se pkt. 6.6.

Dersom andre behandlinger tas, bør de tas i den rekkefølgen som legen anbefaler.

Konverteringstabell for doser:

Innen EU må dosen av kolistimetatnatrium kun foreskrives og administreres i internasjonale enheter (IE). Etiketten angir antall IE per hetteglass.

Forvirring og feilmedisinering har forekommet på grunn av ulike uttrykk for doser når det gjelder potens. I USA og andre deler av verden, er dosen uttrykt i milligram av «colistin base activity» (mg CBA).

Følgende konverteringstabell er laget for informasjon, og verdiene bør kun vurderes som nominelle og omtrentlige.

Konverteringstabell for kolistimetatnatrium

Potens		≈ masse av kolistimetatnatrium (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 potens for legemiddelet = 12 500 IE/mg

4.3 Kontraindikasjoner

Promixin er kontraindisert hos pasienter med kjent overfølsomhet overfor kolistimetatnatrium eller andre polymyksiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Bronkospasme

Nebulisering av kolistimetatnatrium kan utløse hoste eller bronkospasme. I enkelte tilfeller er det rapportert om kvelningsfølelse. Første dose bør gis under medisinsk tilsyn. Premedisinering med en bronkodilator anbefales og bør være rutine, spesielt hvis dette utgjør en del av pasientens behandling. FEV₁ bør vurderes før og etter dosering. Ved holdepunkter for kolistimetatnatriumindusert bronkial hyperreaktivitet hos en pasient som ikke får premedisinering med bronkodilatorer, bør testen gjentas ved en separat anledning med bruk av en bronkodilator. Holdepunkter for bronkial hyperreaktivitet i nærvær av en bronkodilator kan indikere en allergisk respons, og kolistimetatnatrium bør seponeres. Bronkospasme bør behandles ut fra medisinsk behov.

Bronkial hyperreaktivitet som respons på kolistimetatnatrium kan utvikles ved langtidsbruk, og det anbefales at FEV₁ før og etter behandling vurderes ved regelmessige legebesøk.

Nedsatt nyrefunksjon

Kolistimetatnatrium utskilles via nyrene og er nyretoksisk ved høye serumkonsentrasjoner. Selv om dette er lite sannsynlig ved inhalasjonsbehandling, anbefales serumkonsentrasjonsberegning, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nyretoksisitet

Nedsatt nyrefunksjon er rapportert, vanligvis etter bruk av høyere intravenøse eller intramuskulære doser enn anbefalt hos pasienter med normal nyrefunksjon, ved manglende reduksjon av intravenøse eller intramuskulære doser hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller ved samtidig bruk av andre nyretoksiske legemidler. Effekten er vanligvis reversibel ved seponering av behandlingen.

Nevrotoksisitet

Høye serumkonsentrasjoner av kolistimetatnatrium etter intravenøs eller intramuskulær administrasjon kan være forbundet med overdosering eller manglende dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og dette kan medføre nevrotoksisitet. Samtidig bruk av ikke-depolariserende muskelrelaksantia eller antibiotika med tilsvarende nevrotoksiske effekter kan også medføre nevrotoksisitet. Dosereduksjon av kolistimetatnatrium kan lindre symptomer. Rapporterte nevrotoksiske effekter omfatter vertigo, forbigående ansiktsparestesi, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apné (se også pkt. 4.5).

Porfyri

Brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Mikrobiell resistens

Ervervet kolistimetatnatriumresistens hos *Pseudomonas aeruginosa* i slimhinne er rapportert ved klinisk bruk. Følsomhetstesting bør foretas hos pasienter som får langtidsbehandling, ved regelmessige legebesøk og hvis en pasient får en forverring (se pkt. 5.1).

Annet

Kolistimetatnatrium kan redusere den presynaptiske frigivelsen av acetylcholin ved den nevro-muskulære endeplaten, og bør brukes med den største forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis, og bare der det er tydelig nødvendig.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Grunnet kolistimetatnatriums påvirkning av acetylcholinfrisetting, bør ikke-depolariserende muskelrelaksantia brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter som får kolistimetatnatrium da effekter av disse kan forlenges (se pkt. 4.4).

Samtidig bruk av inhalert kolistimetatnatrium og andre nyretoksiske eller nevrotoksiske legemidler (f.eks. cefalotinnatrium, aminoglykosider og ikke-depolariserende muskelrelaksantia), inkludert de som gis i.v. eller i.m., bør foretas med største forsiktighet (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium og makrolider som azitromycin og klaritromycin eller fluorokinoloner som norfloxacin og ciprofloxacin bør foretas med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved graviditet hos mennesker er ikke fastslått. Dyrestudier indikerer ingen teratogenitet. Det er imidlertid holdepunkter for at kolistimetatnatrium passerer placenta, og følgelig er det fare for fostertoksisitet hvis det gis under graviditet. Promixin bør kun gis under graviditet hvis nytten oppveier en mulig risiko.

Amming

Kolistimetatnatrium utskilles i morsmelk. Amming er ikke anbefalt ved behandling.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av kolistimetatnatrium på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier med kolistimetat indikerer ikke skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Nevrotoksisitet, kjennetegnet ved svimmelhet, forvirring eller synsforstyrrelser, er rapportert etter parenteral administrasjon av kolistimetatnatrium. Hvis disse effektene oppstår bør pasienten advares mot å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene etter nebulisatorbehandling med kolistimetatnatrium er hoste og bronkospasme (kjennetegnet ved tetthet i brystet som kan påvises ved et fall i FEV₁) hos ca. 10 % av pasientene (se også pkt. 4.4).

Bivirkningene er presentert nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvens er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Kroppssystem	Frekvens	Rapportert bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste, tetthet i brystet, bronkokonstriksjon eller bronkospasme
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Sår hals og sår munn

Dersom det oppstår overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett, bør behandling med kolistimetatnatrium seponeres.

Tilfeller av sår hals eller sår munn kan skyldes overfølsomhet eller superinfeksjon med *Candida*-arter.
Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre apné, muskelsvakhet, vertigo, forbigående ansiktsparestesi, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og nyreinsuffisiens.

Det foreligger intet antidot. Behandling av overdosering er støttebehandling og tiltak for å øke clearance av kolistimetatnatrium, som å indusere osmotisk diurese med mannitol, peritonealdialyse eller langvarig hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antibakterielle midler, polymyksiner, ATC-kode: J01X B01

Generelle egenskaper

Virkningsmekanisme

Kolistimetatnatrium er et prodrug av kolistin, et polymyksinantibiotikum (tilhørende polymyksin E-gruppen). Det har en polypeptidstruktur og opphav i *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*.

Polymyksinantibiotika er overflateaktive legemidler som virker ved binding til og endring av bakteriecellemembranens permeabilitet, noe som medfører bakteriecelledød. Polymyksiner er baktericide overfor gramnegative bakterier med hydrofob yttermembran.

Farmakodynamiske effekter

Polymyksiner er rapportert å ha en konsentrasjonsavhengig baktericid effekt på følsomme bakterier.

Resistensmekanisme

Resistens utvikles som følge av endringer i lipopolysakkarider (LPS) eller andre komponenter i bakteriecellemembranen.

Følsomhet

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter og lokal informasjon om resistens er ønskelig, spesielt ved behandling av alvorlige infeksjoner. Ved behov bør ekspertråd innhentes når lokal resistensprevalens er slik at substansens effekt i hvert fall ved noen infeksjonstyper er usikker.

Vanligvis følsomme arter

Acinetobacter-arter

Haemophilus influenzae

Klebsiella-arter

Pseudomonas aeruginosa

Arter hvor ervervet resistens kan være et problem

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (tidligere *Alcaligenes xylosoxidans*)

Opprinnelig resistente organismer

Burkholderia cepacia og relaterte arter

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

Resistens

Ervervet kolistimetatnatriumresistens hos *Pseudomonas aeruginosa* i slimhinne er rapportert å være ca. 3 %. Lokal resistensforekomst kan imidlertid variere, inkludert høyere forekomst (se pkt. 4.4).

Kryssresistens

Resistens overfor polymyxiner krysses ikke med andre antibiotikafamilier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Gastrointestinal absorpsjon er ubetydelig, og det er derfor usannsynlig at svelging av kolistimetatnatrium avleiret i nese og svelg medfører ekstra systemisk eksponering.

Absorpsjon etter lungeadministrasjon påvirkes av nebulisatorsystem, aerosoldråpestørrelse og lungenes sykdomstilstand.

En studie med friske forsøkspersoner, som inhalerte kolistimetatnatrium, viste at C_{max} for polymyxin E1 (aktiv enhet) varierte fra 40,0 til 69,9 ng/ml og AUC varierte fra 350 til 668 ng/ml/time, avhengig av nebulisator samt fyllingsvolum og konsentrasjon som varierte dosen fra 0,3 millioner IE til 2 millioner IE. Halveringstiden var ca. 5,2 timer. Absolutt biotilgjengelighet ble beregnet til å variere fra 5 % til 18 % avhengig av nebulisator. Etter en intravenøs dose på 0,5 millioner IE var AUC 3352 ng/ml/time og C_{max} 1232 ng/ml.

Distribusjon

Proteinbindingen er lav. Antibiotika med kolistimetatnatrium kan vedvare i muskelvev, lever, nyrer, hjerte og hjerne.

Distribusjonsvolum er beregnet til 0,09 l/kg i en enkeltstudie hos pasienter med cystisk fibrose.

Metabolisme

Kolistimetatnatrium omdannes til sin base in vivo.

Eliminasjon

Det foreligger ingen informasjon om eliminering av kolistimetatnatrium etter nebulisering.

Etter iv. administrasjon er utskillelsen hovedsakelig via nyrene, og 62 % av en parenteral dose gjenfinnes uendret i urin etter 8 timer og ca. 80 % etter 24 timer. Det er ingen utskillelse via gallen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Dyrestudier med kolistimetatnatrium indikerer ingen bivirkninger på fertilitet eller embryo-føtal utvikling

Data vedrørende mulig karsinogenitetsdata for kolistimetatnatrium mangler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Tilsetning av andre antibiotika til Promixinoppløsninger kan medføre utfelling.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet: 3 år

Etter rekonstituering:

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av oppløsning som er rekonstituert i originalhetteglasset er vist i opptil 24 timer ved 2 til 8 °C.

Pasienter som behandler seg selv med antibiotika som administreres med forstøverapparat må rådes å bruke oppløsningene med en gang etter rekonstituering. Dersom dette ikke er mulig skal oppløsninger oppbevares i kjøleskapet i høyst 24 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i klare 10R ISO-hetteglass (nominelt volum på 10 ml) av type I-glass forseglet med en silikonisert type I klorbutylgummipropp beskyttet av en 20 mm aluminiumshette til avrivning med et rødt vippelukk av plast. Legemidlet leveres i pakninger med 30 hetteglass. I medlemsland hvor I-neb brukes inneholder hver pakning også en Promixin Diskus som muliggjør bruk sammen med I-neb AAD-systemet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Promixin kan rekonstitueres til en klar, fargeløs til svakt gul oppløsning med enten vann til injeksjonsvæsker slik at det dannes hypoton oppløsning, med en 50:50-blanding av vann til injeksjonsvæsker og 0,9 % natriumklorid slik at det dannes isoton oppløsning, eller med 0,9 % natriumklorid slik at det dannes en hyperton oppløsning. Volumet som brukes til rekonstituering skal være i overensstemmelse med bruksanvisningen som ligger ved nebulisatorapparatet, og er vanligvis ikke mer enn 4 ml. Vend forsiktig under rekonstituering for å unngå skumdannelse. Etter

rekonstituering kan Promixin brukes sammen med enhver konvensjonell nebulisator egnet for administrasjon av antibiotikaoppløsninger.

Oppløsninger skal brukes umiddelbart etter rekonstituering, men dersom dette ikke er mulig skal oppløsninger brukes innen 24 timer og oppbevares i kjøleskapet. Gjenværende ubrukt oppløsning i nebulisatoren skal kastes etter behandling. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

For instruksjoner vedrørende bruk av Promixin sammen med I-neb AAD-systemet, se detaljerte instruksjoner som leveres sammen med apparatet.

Konvensjonelle nebulisatorer virker basert på en kontinuerlig strøm, og det er sannsynlig at noe nebulisert legemiddel vil bli frisatt til omgivelsene. Ved bruk av en konvensjonell nebulisator bør Promixin administreres i et rom med god lufting, spesielt på sykehus hvor flere pasienter kan bruke nebulisatorer samtidig. Slinger eller filtre kan brukes for å hindre at overskuddsaerosol kommer ut i omgivelsene.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7183

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

18-08-2010

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2022