

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Colobreathe 1 662 500 IE inhalationspulver, hård kapsel.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

3. LÄKEMEDELFORM

Inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver).

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska 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 5.1).

Hänsyn bör tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriellt aktiva substanser.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering anses nödvändig (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk 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 inhalede läkemedel
Colobreathe

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, kolistinsulfat eller polymyxin B.

4.4 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 kolistimetatnatrium 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 kolistimetatnatrium 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 5.2). 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 läkemedel, inklusive icke-depolariserande muskelrelaxantia (se avsnitt 4.5).

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 5.1).

Natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Försiktighet måste iakttas vid samtidig användning av andra beredningsformer av kolistimetatnatrium, 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 enzym som testats (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 3A4/5).

Samtidig användning av inhalerat 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 och klaritromycin, eller fluorokinoloner som norfloxacin och ciprofloxacin bör ges med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 5.3). 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 bröstmjölkl. 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 kolistimetatnatrium 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).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 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, sömnhet
Öron och balansorgan		Tinnitus	Örontäppa
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné, hosta, dysfoni, halsirritation	Hemoptys, bronkospasm, astma, pipande andningsljud, obehag i bröstet, infektion i nedre luftvägarna, produktiv hosta, knastrande ljud i lungorna	Bröstsmärta, förvärrad dyspné, faryngolaryngeal 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	
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer			Medicinfel

Pediatriisk 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 pediatriiska 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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Symtom

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

Överdoser 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. Överdoser kan även orsaka akut njursvikt, som karakteriseras av minskad urinproduktion och ökade serumkoncentrationer av BUN och kreatinin.

Hantering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella medel.
ATC-kod: J01XB01

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 hydrofob ytermembran.

Resistens

Resistenta bakterier karakteriseras av modifiering av fosfatgrupper av lipopolysackarid, som ersätts med etanolamin eller aminoarabinos. Naturligt resistenta 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 samtidigt 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 behandlingsskillnad	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 pediatrika populationen för pulmonell infektion/kolonisering med *Pseudomonas aeruginosa* hos patienter med cystisk fibros (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 AUC₀₋₆ och dosjusterad AUC₀₋₆ (AUC₀₋₆/D) för totalt kolistimetatnatrium och totalt fritt kolistin jämförbara mellan barn och ungdomar, medan man observerade högre AUC₀₋₆ i vuxengruppen. När AUC₀₋₆ justerades för dos och kroppsvikt, sågs ett något högre AUC₀₋₆/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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Komponenter i hårda PEG-gelatinkapslar:

Gelatin
Polyetylenglykol
Renat vatten
Natriumlaurylsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen tills precis före användning. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kapslarna levereras i oPA/aluminium/pvc-blister med ett avdragbart folielock av polyester/aluminium där varje blister innehåller antingen 8 eller 14 hårda kapslar.

Colobreathe finns i förpackningar som innehåller antingen 8 eller 56 hårda kapslar.

Varje förpackning med 56 kapslar innehåller en Turbospin pulverinhalator och 4 blister med 14 kapslar eller en Turbospin pulverinhalator och 7 blister med 8 kapslar (56 hårda kapslar) som räcker i 4 veckor.

Varje förpackning med 8 kapslar innehåller en Turbospin pulverinhalator och 1 blister med 8 hårda kapslar som räcker i 4 dagar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kapslar: Inga särskilda anvisningar 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

Följande anvisningar ska följas av patienter vid intag av Colobreathe:

Förebereedelse av Turbospin

1. Ta bort locket. Det lossnar om du drar försiktigt.
2. Skruva loss munstycket, så att Turbospin-inhalatorns kammare blottas.
3. Ta ut en enda kapsel från blisterförpackningen. När du har tagit ut kapseln måste den användas omedelbart.
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 frigges 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. Om den inte är tom, upprepar du steg 7, 8 och 9 tills du har inhalerat allt innehåll.
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.
- Risken att kapseln bryts i bitar ökar om kapseln genomborras mer än en gång i steg 6.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/747/001 56 hårda kapslar (4 blister med 14 kapslar)
EU/1/11/747/002 8 hårda kapslar (1 blister med 8 kapslar)
EU/1/11/747/003 56 hårda kapslar (7 blister med 8 kapslar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13/02/2012
Datum för den senaste förnyelsen: 26/09/2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Teva Pharmaceuticals Europe BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co Meath
K32 YD60
Irland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str-3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Laboratorios Liconsa, S.A.
Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind.
Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)
Spanien

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet

för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Colobreathe 1 662 500 IE inhalationspulver, hårda kapslar
kolistimetatnatrium

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 1 662 500 IE (vilket motsvarar ca 125 mg) kolistimetatnatrium

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Inhalationspulver, hård kapsel.

8 kapslar med 1 Turbospin inhalator (1 blisterkarta med 8 kapslar)
56 kapslar med 1 Turbospin inhalator (4 blisterkartor med 14 kapslar)
56 kapslar med 1 Turbospin inhalator (7 blisterkartor med 8 kapslar)

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Endast för inhalation.
Använd enligt läkares anvisningar.
Svälj inte kapslarna.
Endast för användning med Turbospin inhalator.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen tills precis före användning. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/11/747/001 56 hårda kapslar (4 blisterkartor med 14 kapslar)
EU/1/11/747/002 8 hårda kapslar (1 blisterkarta med 8 kapslar)
EU/1/11/747/003 56 hårda kapslar (7 blisterkartor med 8 kapslar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Colobreathe

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Colobreathe 1 662 500 IE inhalationspulver
kolistimetatnatrium
Användning för inhalation

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Essential Pharma Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Colobreathe 1 662 500 IE inhalationspulver, hårda kapslar kolistimetatnatrium

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Colobreathe är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Colobreathe
3. Hur du använder Colobreathe
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Colobreathe ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Colobreathe är och vad det används för

Colobreathe innehåller kolistimetatnatrium, en typ av antibiotika som kallas polymyxin.

Colobreathe används för att kontrollera ihållande lunginfektioner som orsakas av bakterien *Pseudomonas aeruginosa* hos vuxna patienter och barn över 6 år med cystisk fibros. *Pseudomonas aeruginosa* är en mycket vanlig bakterie som infekterar nästan alla patienter med cystisk fibros någon gång under deras livstid. Vissa personer får denna infektion när de är mycket unga, men andra får den mycket senare. Om denna infektion inte sköts på rätt sätt skadas lungorna.

Så här verkar det:

Colobreathe verkar genom att förstöra bakteriernas cellmembran. Det har en dödlig effekt på dem.

2. Vad du behöver veta innan du använder Colobreathe

Använd inte Colobreathe

- om du/ditt barn är allergiska mot kolistimetatnatrium, kolistinsulfat eller polymyxiner.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Colobreathe.

Tala om för din läkare om något av följande någonsin har gällt dig/ditt barn

- har reagerat negativt på läkemedel med torrpulver för inhalation, såvida detta inte redan diskuterats med din läkare
- redan har ett muskeltillstånd som kallas myastenia gravis eller det ärvtillståndet porfyri
- blod i urphostat slem.

Efter varje inhalation av Colobreathe ska du skölja munnen med vatten. Svälj inte vattnet. 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.

När du/ditt barn börjar använda Colobreathe, kan du/ditt barn märka att man får hosta, blir andfädd, har trånghets känsla i bröstet eller får pipande andningsljud. Antalet av dessa biverkningar kan minska då du fortsätter att använda inhalatorn eller så kan din läkare ordinera ett luftrörsvidgande medel som du ska ta innan du tar Colobreathe. Kontakta din läkare om någon av dessa effekter blir problematisk så att han/hon kan ändra behandlingen. Om du/ditt barn har några problem med njurarna eller nerverna, måste ni vara försiktiga när ni använder Colobreathe men läkaren bör känna till detta.

Om du/ditt barn behöver ta andra former av kolistimetat, antingen som injektion eller i nebulisator, måste försiktighet iakttas men läkaren bör känna till detta.

Barn

Ge inte Colobreathe till barn under 6 år eftersom det inte är lämpligt för dem.

Andra läkemedel och Colobreathe

Tala om för läkare om du/ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, och speciellt:

- om du/ditt barn tar aminoglykosidantibiotika som används för att behandla infektioner måste försiktighet iakttas
- om du/ditt barn har myasthenia gravis och tar antibiotika av typen makrolider som till exempel azitromycin och claritromycin, eller fluorokinoloner som till exempel norfloxacin och ciprofloxacin. Om man använder dessa samtidigt som Colobreathe kan det orsaka muskelförsvagning
- om du/ditt barn tar kolistimetat som injektion eller i nebulisator måste försiktighet iakttas
- om du/ditt barn behöver få narkos måste försiktighet iakttas.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det finns ingen information om säkerheten av Colobreathe hos gravida kvinnor. Din läkare bör tala med dig angående om fördelarna av läkemedlet överväger riskerna innan du använder Colobreathe.

Kolistimetatnatrium kan utsöndras i bröstmjölk. Diskutera användningen av Colobreathe med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är möjligt att du, när du använder Colobreathe, kan uppleva yrsel, förvirring eller ha problem med synen. Du ska inte framföra fordon eller använda några maskiner förrän symptomen har upphört.

Colobreathe innehåller natrium

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

3. Hur du använder Colobreathe

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du/ditt barn är osäker/osäkert.

Den första dosen ska ges under medicinsk övervakning.

Rekommenderad dos är

Vuxna och barn över 6 år

- Innehållet i en Colobreathe-kapsel ska inhaleras två gånger per dag med hjälp av Turbospin-inhalatorn.

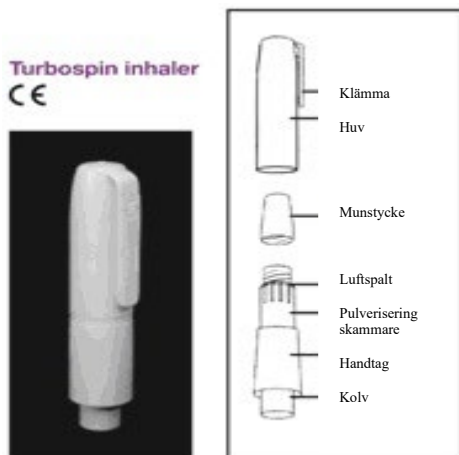
- Det bör gå 12 timmar mellan varje dos.

Den ordning i vilken andra behandlingar ska tas eller utföras

Om du/ditt barn får annan behandling för cystisk fibros ska de tas i denna ordning:

- Inhalerade luftrörsvidgare
- Andningsgymnastik
- Andra inhalerade läkemedel
- Sedan Colobreathe

Du/ditt barn ska gå igenom ordningen på era behandlingar med läkaren.



Administreringssätt

Colobreathe inandas i lungorna som ett pulver från kapseln med hjälp av inhalatorn som kallas Turbospin. Colobreathe kan endast tas med hjälp av Turbospin.

Svälj inte Colobreathe-kapslarna.

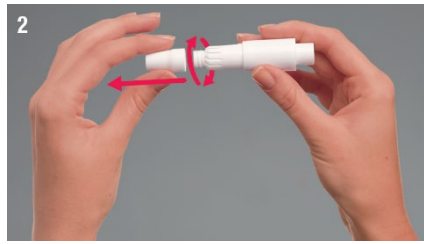
Inhalera Colobreathe från kapseln genom Turbospin-inhalatorn enligt proceduren som beskrivs nedan. Din läkare, apotekspersonal eller sköterska visar dig/ditt barn hur man inhalerar läkemedlet när du/ditt barn påbörjar behandlingen:

Hur du tar Colobreathe med hjälp av Turbospin-inhalatorn

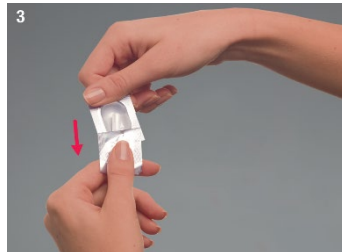
Förebredelse av Turbospin



1. Ta bort locket. Det lossnar om du drar försiktigt.



2. Skruva loss munstycket, så att Turbospin-inhalatorns kammare blottas.



3. Ta ut en enda kapsel från blistret. När du har tagit ut kapseln måste den användas omedelbart.

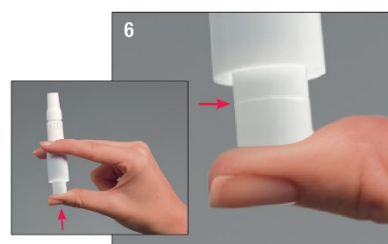


4. För försiktigt in kapseln i kammaren med den bredaste änden först. Ingen kraft behövs.



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, 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 frigges från kammaren 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. Om den inte är tom, upprepar du steg 7, 8 och 9 tills du har inhalerat allt innehåll.
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.
- Risken att kapseln bryts i bitar ökar om kapseln genomborras mer än en gång i steg 6.

Rengöring av Turbospin-enheten

Rengör Turbospin-inhalatorn efter varje dos enligt följande procedur:

1. Tryck ned kolven djupt några gånger medan du håller kammaren upp och ned.
2. Rengör kammaren med en trasa eller bomullstuss. Använd inte vatten.
3. Skruva på munstycket ordentligt och sätt tillbaka locket, sedan är inhalatorn redo att användas för din nästa dos.

Om du/ditt barn har tagit för stor mängd av Colobreathe, eller oavsiktligt har svält en kapsel, ska du omedelbart kontakta din läkare för råd.

Om du/ditt barn har glömt att använda Colobreathe

Om du/ditt barn glömmar att ta en dos av Colobreathe ska du/ditt barn ta den missade dosen så snart du/ditt barn kommer ihåg det. Du/ditt barn får inte ta 2 doser med mindre än 12 timmars mellanrum. Fortsätt därifrån enligt anvisningarna.

Om du/ditt barn slutar att använda Colobreathe

Sluta inte behandlingen i förtid såvida inte din läkare säger att du kan göra detta. Din läkare bestämmer hur länge din/ditt barns behandling ska vara.

Om du/ditt barn har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner

En allergisk reaktion orsakad av Colobreathe är möjlig (vanligen kan allvarliga allergiska reaktioner orsaka utslag, svullnad i ansiktet, tunga och hals, oförmåga att andas på grund av att luftvägarna blir trånga samt medvetlöshet). **Om du/ditt barn upplever tecken på en allergisk reaktion, bör du omedelbart söka läkare.**

Andra möjliga biverkningar

Du/ditt barn kan få en obehaglig smak i munnen efter inhalation av Colobreathe.

Mycket vanliga (förekommer hos fler än 1 av 10 personer):

- Svårigheter att andas
- Hosta, halsirritation
- Heshet eller svag röst, eller t.o.m. att man tappat rösten
- Obehaglig smak

Vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 personer):

- Huvudvärk
- Ringande eller surrande ljud i örat, balansstörning
- Upphostning av blod, pipande andningsljud, obehag i bröstet, astma, produktiv hosta (när man hostar upp slem), infektion i lungorna, knastrande ljud i lungorna (din läkare hör detta när han/hon lyssnar på lungorna med stetoskop)
- Kräkningar, illamående
- Förändringar av lungfunktionen (upptäcks genom testning)
- Ledsmärta
- Brist på energi, trötthet
- Förhöjd temperatur

Mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 personer):

Allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner), symtom kan omfatta utslag och klåda

- Viktförändringar, minskad aptit
- Ångest
- Krampanfall

- Sömnighet
- Blockering i öronen
- Bröstsmärta
- Andfåddhet
- Näsblod, katarr (slem i näsan som kan göra att du känner dig täppt), upphostning av tjockt, grönt slem, smärta i halsen och bihålorna
- Ovanliga ljud i bröstet (din läkare hör detta när han/hon lyssnar på dina lungor med stetoskop)
- Diarré, gaser
- Kraftig salivproduktion
- Tandvärk
- Protein i urinen (upptäcks genom testning)
- Törst

De ovan nämnda biverkningarna har förekommit ungefär lika ofta hos personer i alla åldrar.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Colobreathe ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och på blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara Colobreathe vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen tills precis före användning. Fuktkänsligt.

Om du/ditt barn oavsiktligt drar tillbaka folien och några kapslar kommer fram, ska dessa kapslar kasseras.

Kassera Turbospin-inhalatorn efter att kapslarna i förpackningen tagit slut.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är kolistimetatnatrium. Varje kapsel innehåller 1 662 500 IE (vilket motsvarar ca 125 mg) kolistimetatnatrium.

Övriga innehållsämnen är:

Kapselhölje

Gelatin

Polyetylenglykol

Natriumlaurylsulfat

Renat vatten

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Colobreathe inhalationspulver, hård kapsel (inhalationspulver), levereras som små, hårda, genomskinliga gelatinkapslar som innehåller ett fint, vitt pulver.

Turbospin är en torrpulverinhalator som drivs av inspiratoriskt flöde, och som tillverkas av polypropen och rostfritt stål.

Kapslarna levereras i förpackningar med blister, och varje förpackningskartong innehåller:

- 56 hårda kapslar – en Turbospin torrpulverinhalator som räcker i 4 veckor.
- 8 hårda kapslar – en Turbospin torrpulverinhalator som räcker i 4 dagar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Essential Pharma Limited,
Vision Exchange Building,
Triq it-Territorjals, Zone 1,
Central Business District,
Birkirkara, CBD 1070, Malta

Tillverkare

Teva Pharmaceuticals Europe BV
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Millmount Healthcare Limited
Block 7, City North Business Campus
Stamullen
Co Meath
K32 YD60
Irland

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str-3
89143 Blaubeuren
Tyskland

Laboratorios Liconsa, S.A.
Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind.
Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara)
Spanien

Denna bipacksedel ändrades senast 02/2024

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.