

## **Bilag III**

**Ændringer til relevante afsnit i produktresuméet og indlægssedlen**

## Ændringer, der er godkendt af CHMP, til produktinformationen for CMS-holdige produkter til injektion og infusion

### Produktresumé

#### Afsnit 4.1 Terapeutisk indikation

**Bemærk: Teksten i dette afsnit skal erstattes med følgende tekst:**

[Produktnavn] er indiceret behandling af alvorlige infektioner, forårsaget af udvalgte aerobe, gramnegative patogener, hos voksne og børn, herunder nyfødte, med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

#### Afsnit 4.2 Dosering og administration

**Bemærk: Teksten i dette afsnit skal erstattes med følgende tekst:**

Den administrerede dosis og behandlingsvarigheden skal fastsættes under hensyntagen til infektionens sværhedsgrad samt den kliniske respons. Terapeutiske retningslinjer skal følges.

Dosis udtrykkes i internationale enheder (IE) af colistimethatnatrium (CMS). I slutningen af afsnittet findes en omregningstabel fra CMS i IE til mg CMS samt til mg colistinbase-aktivitet (CBA).

### Dosering

Følgende dosisbefalinger er baseret på begrænsede populationsfarmakokinetiske data hos kritisk syge patienter (se pkt. 4.4):

#### *Voksne og unge*

Vedligeholdelsesdosis 9 MIE/døgn fordelt på 2-3 doser.

Patienter, der er kritisk syge, skal have administreret en initialdosis på 9 MIE. Det mest hensigtsmæssige tidsinterval til første vedligeholdelsesdosis er ikke blevet fastlagt.

Modellering indikerer, at initial- og vedligeholdelsesdoser på op til 12 MIE i nogle tilfælde kan være nødvendige til patienter med god nyrefunktion. Den kliniske erfaring med sådanne doser er dog yderst begrænset, og sikkerheden er ikke blevet fastlagt.

Initialdosen er passende til patienter med normal og nedsat nyrefunktion, herunder patienter, der er i nyreerstatningsbehandling.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er nødvendig ved nedsat nyrefunktion, men der foreligger kun meget begrænsede farmakokinetiske data fra patienter med nedsat nyrefunktion.

Følgende dosisjusteringer er vejledende forslag.

Det anbefales, at dosis reduceres hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min:  
Det anbefales, at døgn dosis fordeles på 2 doser.

<b>Kreatininclearance (ml/min)</b>	<b>Døgndosis</b>
< 50-30	5,5-7,5 MIE
<30-10	4,5-5,5 MIE
<10	3,5 MIE

MIE = millioner IE

#### Hæmodialyse og kontinuerlig hæmo(dia)filtrering

Colistin ser ud til at kunne dialyseres ved traditionel hæmodialyse og kontinuerlig venovenøs hæmo(dia)filtrering (CVVHF, CVVHDF). Der er yderst begrænsede data fra populationsfarmakokinetiske studier fra et meget lille antal patienter i nyreerstatningsbehandling. Der kan ikke gives faste dosisbefalinger. Følgerne regimer bør overvejes:

#### Hæmodialyse

Ikke-HD-dage: 2,25 MIE/døgn (2,2-2,3 MIE/døgn).

HD-dage: 3 MIE/døgn på hæmodialysedage, givet efter HD-sessionen.

Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

#### CVVHF/ CVVHDF

Som hos patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales, at døgndosis fordeles på 3 doser.

#### *Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed ved administrering af colistimethatnatrium til disse patienter.

#### *Ældre*

Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig til ældre patienter med normal nyrefunktion.

#### *Pædiatrisk population*

Data, der understøtter dosisregimet til pædiatriske patienter, er meget begrænsede. Der skal tages hensyn til nyrenes modenhed ved valg af dosis. Dosen bør baseres på fedtfri kropsvægt (LBM).

Børn ≤ 40 kg

75.000-150.000 IE/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Til børn med en kropsvægt over 40 kg bør det overvejes at anvende doseringsanbefalingerne til voksne.

Anvendelse af doser > 150.000 IE/kg/døgn er blevet rapporteret til børn med cystisk fibrose.

Der er ingen data vedrørende brug eller størrelsen af en inialdosis til kritisk syge børn.

Der er ikke fastlagt dosisbefalinger til børn med nedsat nyrefunktion.

***Bemærk: Følgende doseringsanbefalinger til intratekal og intraventrikulær administration skal inkluderes i produktresuméet, da den aktuelle farmaceutiske formulering af alle produkter, der er inkluderet i denne procedure, er egnede til disse administrationsveje (baseret på pH, intet indhold af konserveringsmidler og antioxidant samt injektionsvolumen).***

#### *Intratekal og intraventrikulær administration*

Følgende dosis, der er baseret på begrænsede data, anbefales til voksne:

Intraventrikulær administration  
125.000 IE/døgn

Intratekalt administrerede doser bør ikke overstige de doser, der anbefales til intraventrikulær brug.

Der kan ikke laves nogen specifik doseringsanbefaling til børn for intratekale og intraventrikulære administrationsveje.

### Administration

[Produktnavn] administreres intravenøst som langsom infusion over 30-60 minutter.

Colistimethatnatrium gennemgår hydrolyse til det aktive stof colistin i vandig opløsning. Ved dosisklargøring skal rekonstitution af den nødvendige dosis foregå ved en strengt aseptisk teknik (se pkt. 6.6), især hvor der skal bruges en kombination af flere hætteglas.

### **Dosisomregningstabel:**

I EU skal dosis af colistimethatnatrium (CMS) angives i internationale enheder (IE) ved ordinerings og administration. Præparatetiketten viser antallet af IE pr. hætteglas.

De forskellige termer til at udtrykke dosis i forhold til potens har givet anledning til forvirring og medicineringsfejl. I USA og andre dele af verden angives dosis som milligram colistinbase-aktivitet (mg CBA).

Nedenstående omregningstabel er til information, 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

\* Nominel styrke af lægemiddelstoffet = 12.500 IE/mg

### **Afsnit 4.3 Kontraindikationer**

**Bemærk:** Hvis myasthenia gravis på nogen måde er angivet som kontraindikation, skal det slettes og erstattes med en advarsel i afsnit 4.4 som anført nedenfor.

### **Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

**Bemærk:** Teksten i dette afsnit skal revideres i alle produktresuméer for produkter til intravenøs administration af CMS/colistin, så de inkluderer følgende advarsler:

Det bør overvejes at administrere intravenøs colistimethatnatrium sammen med et andet antibakterielt middel, når dette er muligt, idet der skal tages hensyn til den resterende følsomhed hos patogenet/patogenerne, der behandles. Da der især er rapporteret om resistensudvikling over for

intravenøs colistin, når det anvendes som monoterapi, bør samtidig administration af andre antibakterielle midler også overvejes for at undgå resistensudvikling.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende virkningen af og sikkerheden ved intravenøs colistimethatnatrium. De anbefalede doser i alle delpopulationer er ligeledes baseret på begrænsede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Især er der begrænsede sikkerhedsdata for brug af en initialdosis ved høje doser (> 6 MIE/dag) og brug hos særlige populationer (patienter med nedsat nyrefunktion og den pædiatriske population). Colistimethatnatrium bør kun anvendes, når andre mere almindeligt ordinerede antibiotika ikke er effektive eller ikke er egnede.

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 øget risiko for nefrotoksicitet ved brug af colistin (se pkt. 4.5 og 4.8). Nefrotoksicitet er i nogle studier blevet rapporteret at være forbundet med kumulativ dosis og behandlingsvarighed. Fordelen ved en lang behandlingsvarighed skal afvejes mod den potentielt øgede risiko for renal toksicitet.

Det tilrådes, at der 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 en umoden nyrefunktion og metabolisk funktion påvirker omdannelsen af colistimethatnatrium til colistin.

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

Det er blevet rapporteret, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, fx i forbindelse med overdosering eller manglende dosisreduktion til patienter med nedsat nyrefunktion, har medført neurotoksiske virkninger, såsom facialisparese, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykose og apnø. Patienterne bør overvåges for perioral paræstesi og paræstesi i ekstermiteterne, 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 til patienter med myasthenia gravis med den største forsigtighed og kun, hvis det er klart nødvendigt.

Respirationsstop er blevet rapporteret efter intramuskulær administration af colistimethatnatrium. Nedsat nyrefunktion øger risikoen for apnø og neuromuskulær blokade efter administration af colistimethatnatrium.

Colistimethatnatrium bør anvendes med den yderste forsigtighed til patienter med porfyri.

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret i forbindelse med næsten alle antibakterielle midler og kan muligvis forekomme med colistimethatnatrium. Sværhedsgraden kan være 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). Behandlingsafbrydelse og administration af en specifik behandling af *Clostridium difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

**Bemærk: Hvis intratekal administration er inkluderet i produktresuméet for dit produkt, skal følgende også inkluderes:**

Intravenøs colistimethatnatrium krydser ikke blod-hjerne-barrieren i klinisk relevant grad. Intratekal eller intraventrikulær administration af colistimethatnatrium til behandling af meningitis er ikke blevet systematisk undersøgt i kliniske forsøg og understøttes udelukkende kasuistisk. Data til understøtning af doseringen er meget begrænsede. Den hyppigst observerede bivirkning ved administration af CMS var aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

## Afsnit 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

**Bemærk: Teksten i dette afsnit skal revideres i alle produktresuméer for produkter til intravenøs administration af CMS/colistin, så den inkluderer følgende oplysninger:**

Anvendelse af intravenøs colistimethatnatrium sammen med andre lægemidler, der er potentielt nefrotoksiske eller neurotoksiske, bør ske med stor forsigtighed.

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

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

Man skal huske på risikoen for lægemiddelinteraktioner, når [Produktnavn] 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 bør 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).

## Afsnit 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

**Bemærk: Teksten i dette afsnit skal revideres i alle produktresuméer til produkter til intravenøs administration af CMS/colistin, så den inkluderer følgende oplysninger:**

Farmakoterapeutisk klassifikation: antibakterielle midler til systemisk anvendelse, andre antibakterielle midler, polymyxiner.

ATC-kode: J01XB01

### Virkningsmekanisme

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

### Resistens

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

Der forventes krydsresistens mellem colistin (polymyxin E) og polymyxin B. Da virkningsmekanismen for polymyxinerne er forskellig fra virkningsmekanismen for andre antibakterielle midler, forventes det ikke, at resistens over for colistin og polymyxin udelukkende ved ovennævnte mekanisme vil resultere i resistens over for andre lægemiddelklasser.

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er 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) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$

<sup>a</sup> Grænseværdier gælder for en dosis på 2-3 MIE x 3 dagligt. En initialdosis (9 MIE) kan være nødvendig.

### **Følsomhed**

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal resistensinformation er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Der skal om nødvendigt søges ekspertrådgivning, når lokal forekomst af resistens er sådan, at anvendeligheden af lægemidlet i det mindste ved visse infektionstyper kan diskuteres.

<b>Arter, der normalt er følsomme</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (formerly <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Organismer med generel resistens</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> og beslægtede arter
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

## **Afsnit 5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Bemærk: Teksten i dette afsnit skal revideres i alle produktresuméer for produkter til intravenøs administration af CMS/colistin, så den inkluderer følgende oplysninger:**

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

Efter infusion af colistimethatnatrium omdannes det inaktive prodrug til det aktive colistin. Maksimale plasmakoncentrationer af colistin er vist at komme med en forsinkelse på op til 7 timer efter administration af colistimethatnatrium hos kritisk syge patienter.

### Fordeling

Fordelingsvolumenet af colistin hos raske personer er lavt og svarer omtrent til ekstracellulærvæsken

(ECF). Fordelingsvolumenet er relevant forøget hos kritisk syge personer. Proteinbindingen er moderat og falder ved højere koncentrationer. I fravær af meningeal inflammation er penetrering ind i cerebrospinalvæsken (CSF) minimal, men den øges ved meningeal inflammation.

Både CMS og colistin fremviser lineær farmakokinetik i det klinisk relevante dosisområde.

### Elimination

Det er estimeret, at ca. 30 % af colistimethatnatrium omdannes til colistin hos raske personer. Dets clearance er afhængig af kreatininclearance, og ved faldende nyrefunktion omdannes en større del af CMS til colistin. Hos patienter med meget dårlig nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan graden af omdannelse være så høj som 60 til 70 %. CMS elimineres overvejende via nyrene ved glomerulær filtration. Hos raske personer udskilles 60 til 70 % af CMS uomodannet i urinen i løbet af 24 timer.

Elimineringen af det aktive colistin er ufuldstændigt karakteriseret. Colistin gennemgår omfattende renal tubulær reabsorption og clears muligvis enten non-renalt eller gennemgår renal metabolisme med mulighed for renal akkumulering. Colistinclearance er reduceret ved nedsat nyrefunktion, muligvis pga. øget omdannelse af CMS.

Det er rapporteret, at halveringstiden for colistin hos raske personer og personer med cystisk fibrose er henholdsvis ca. 3 og 4 timer med en total-clearance på ca. 3 l/time. Hos kritisk syge patienter er halveringstiden rapporteret forlænget til ca. 9-18 timer.

### Indlægsseddel

#### **1. Virkning og anvendelse**

*Bemærk: Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter, hvad der er nødvendigt), så den afspejler teksten nedenfor:*

[Produktnavn] gives som indsprøjtning til behandling af nogle typer af alvorlige infektioner, der er forårsaget af bestemte bakterier. [Produktnavn] anvendes, når andre antibiotika ikke er egnede.

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at <tage> <bruge> [Produktnavn]**

*Bemærk: Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter behov), så den afspejler teksten nedenfor. Hvis der er angivet en kontraindikation ved myasthenia gravis, skal den slettes og erstattes med en advarsel, som anført nedenfor.*

**<Tag><Brug> ikke [Produktnavn]**

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for colistimethatnatrium, colistin eller over for andre polymyxiner.

#### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De bruger [Produktnavn]

- hvis De har eller har haft nyreproblemer.

- hvis De lider af myasthenia gravis (en sjælden sygdom, hvor musklerne er meget svage og hurtigt bliver trætte)

- hvis De lider af porfyri (en sjælden stofskiftesygdom).

[Produktnavn] skal anvendes med særlig forsigtighed hos for tidligt fødte og nyfødte spædbørn, da nyrene endnu ikke er fuldt udviklede.

#### **Brug af anden medicin sammen med [Produktnavn]**

- lægemidler, der kan påvirke nyrene. Hvis sådanne lægemidler tages samtidig med [Produktnavn], kan det øge risikoen for nyreskader



- lægemidler, der kan påvirke nervesystemet. Hvis sådanne lægemidler tages samtidig med [Produktnavn], kan det øge risikoen for bivirkninger fra nervesystemet  
- lægemidler, der kaldes muskelafslappende lægemidler og ofte bruges under fuld bedøvelse. [Produktnavn] kan øge virkningen af disse lægemidler. Hvis De skal i fuld bedøvelse, skal De fortælle narkoselægen, at De er i behandling med [Produktnavn]

Hvis De lider af myasthenia gravis og også får en type antibiotika, der kaldes makrolider (som f.eks. azithromycin, clarithromycin eller erythromycin) eller fluorquinoloner (som f.eks. ofloxacin, norfloxacin og ciprofloxacin), kan det betyde, at risikoen for muskelsvaghed og vejrtrækningsproblemer øges yderligere, hvis De får [Produktnavn].

Der er større risiko for bivirkninger, hvis De får [Produktnavn] som infusion samtidig med, at De får [Produktnavn] som inhalation.

### **3. Sådan skal De <tage><bruge> [Produktnavn]**

***Bemærk: Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter behov), så den afspejler teksten nedenfor. Et skema, der viser doseringen, kunne være acceptabelt.***

De får [Produktnavn] af en læge som drop (infusion i en vene) i løbet af 30-60 minutter.

Den sædvanlige dosis til voksne er 9 millioner enheder, der deles i to eller tre doser. Hvis De er temmelig dårlig, vil De få en højere dosis på 9 millioner enheder én gang ved start af behandlingen.

Deres læge kan i nogle tilfælde beslutte at give en højere daglig dosis på op til 12 millioner enheder.

Den sædvanlige daglige dosis til børn, der vejer op til 40 kg, er 75.000 til 150.000 enheder pr. kg kropsvægt fordelt på tre doser.

Der er af og til givet højere doser ved cystisk fibrose.

Børn og voksne med nyreproblemer, herunder personer, der er i dialyse, får sædvanligvis lavere doser. Lægen vil overvåge Deres nyrefunktion regelmæssigt, mens De får [Produktnavn].

## Ændringer, der er godkendt af CHMP, til produktinformationen for CMS-holdige produkter til opløsning til inhalation eller til nebulisator

### Produktresumé

*Bemærk: Teksten i dette afsnit skal erstattes med følgende tekst:*

#### **Afsnit 4.1 Terapeutiske indikationer**

[Produktnavn] er indiceret til behandling af kroniske lungeinfektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* hos børn og voksne med cystisk fibrose (se pkt. 5.1).

Der skal tages hensyn til de officielle retningslinjer for korrekt anvendelse af antibakterielle midler.

#### **Afsnit 4.2 Dosering og administration**

*Bemærk: Teksten i dette afsnit skal erstattes med følgende tekst:*

Det anbefales, at colistimethatnatrium (CMS) administreres under supervision af læger med passende erfaring i brugen heraf.

#### Dosering

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

Anbefalet dosisinterval:

#### *Administration ved inhalation*

*Voksne, unge og børn  $\geq 2$  år*

1-2 MIE to til tre gange dagligt (maks. 6 MIE/dag)

*Børn  $< 2$  år*

0,5-1 MIE to gange dagligt (maks. 2 MIE/dag)

Relevante kliniske retningslinjer for behandlingsregimer, herunder behandlingsvarighed, periodicitet og samtidig administration af andre antibakterielle midler, bør følges.

#### *Ældre*

Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig. Det tilrådes dog at udvise forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig

### Administration

Til inhalation.

[Information om egnede nebulisatorer og afgivelsesegenskaber kan eventuelt inkluderes]

Colistimethatnatrium gennemgår hydrolyse til det aktive stof colistin i vandig opløsning.

For særlige sikkerhedsforanstaltninger ved bortskaffelse og håndtering af rekonstituerede opløsninger, se pkt. 6.6.

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

### Dosisomregningstabel:

I EU må dosen af colistimethatnatrium (CMS) ved ordinerings og til administration kun angives i internationale enheder (IE). Produktetiketten viser antallet af IE pr. hætteglas.

De forskellige termer for dosisstyrke har givet anledning til forvirring og medicineringsfejl. Dosen angives i USA og andre dele af verden som milligram colistin-basisaktivitet (mg CBA).

Følgende omregningstabel er lavet til information, og værdierne skal udelukkende betragtes som nominelle og omtrentlige.

### CMS-omregningstabel

Styrke		≈ 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

\* Nominel styrke af lægemiddelstoffet = 12.500 IE/mg

### Indlægsseddel

#### 1. Virkning og anvendelse

**Bemærk:** Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter behov), så den afspejler teksten nedenfor:

[Produktnavn] gives som en inhalation til behandling af kroniske infektioner i lungerne hos patienter med cystisk fibrose. [Produktnavn] anvendes, når disse infektioner skyldes en bestemt bakterie, der kaldes *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 2. Det skal De vide, før De begynder at tage [Produktnavn]

**Bemærk:** Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter behov), så den afspejler teksten nedenfor. Hvis der er angivet en kontraindikation ved myasthenia gravis, skal den slettes og erstattes med en advarsel som anført nedenfor.

<Tag><Brug> ikke [Produktnavn]

- hvis De er allergisk (overfølsom) over for colistimethatnatrium, colistin eller over for andre polymyxiner.

#### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før De tager [Produktnavn]

- hvis De har eller har haft nyreproblemer.

- hvis De har myasthenia gravis (en sjælden sygdom, hvor musklerne er meget svage og hurtigt bliver trætte)

- hvis De har porfyri (en sjælden stofskiftesygdom)

- hvis De har astma.

Hos for tidligt fødte og nyfødte spædbørn skal der udvises særlig forsigtighed ved anvendelse af [Produktnavn], da nyrerne endnu ikke er fuldt udviklede.

### **Brug af anden medicin sammen med [Produktnavn]**

- lægemidler, der kan påvirke, hvordan nyrerne fungerer. Hvis sådanne lægemidler tages samtidig med [Produktnavn], kan det øge risikoen for skade på nyrerne
- lægemidler, der kan påvirke nervesystemet. Hvis sådanne lægemidler tages samtidig med [Produktnavn], kan det øge risikoen for bivirkninger i nervesystemet
- lægemidler, der kaldes muskelafslappende lægemidler og ofte bruges under fuld bedøvelse. [Produktnavn] kan øge virkningerne af disse lægemidler. Hvis De skal i fuld bedøvelse, skal De fortælle narkoselægen, at De er i behandling med [Produktnavn]

Hvis De lider af myasthenia gravis og også tager andre typer af antibiotika, der kaldes makrolider (som f.eks. azithromycin, clarithromycin eller erythromycin) eller fluorquinoloner (som f.eks. ofloxacin, norfloxacin og ciprofloxacin), kan det betyde, at risikoen for muskelsvaghed og vejrtrækningsproblemer øges yderligere, hvis De tager [Produktnavn].

Det kan øge risikoen for bivirkninger, hvis De får [Produktnavn] som en infusion samtidig med, at De får [Produktnavn] som en inhalation.

### **3. Sådan skal De <tage><bruge> [Produktnavn]**

***Bemærk: Den eksisterende indlægsseddel skal ændres (indsættelse, udskiftning eller sletning af tekst efter behov), så den afspejler teksten nedenfor. Et skema, der viser doseringen, kunne være acceptabelt.***

Den sædvanlige dosis til voksne, unge og børn på 2 år og derover er 1-2 millioner enheder to til tre gange dagligt (maksimalt 6 millioner enheder dagligt).

Den sædvanlige dosis til børn under 2 år er 0,5-1 million enheder to gange dagligt (maksimalt 2 millioner enheder dagligt).

Deres læge kan beslutte at justere dosis afhængigt af omstændighederne. Hvis De også inhalerer andre lægemidler, vil Deres læge fortælle Dem, hvilken rækkefølge de skal tages i.