

### **Příloha III**

**Dodatky k příslušným bodům souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací**

## Změny informací přípravek obsahujících CMS ve formě injekčních nebo infuzních roztoků odsouhlasené CHMP

### Souhrn údajů o přípravku

#### **Bod 4.1 Terapeutické indikace**

*Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:*

Přípravek [název přípravku] je indikován u dospělých a dětí, včetně novorozenců k léčbě závažných infekcí způsobených vybranými aerobními gramnegativními patogeny u pacientů s omezenými možnostmi léčby (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimikrobiálních přípravků.

#### **Bod 4.2 Dávkování a způsob podání**

*Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:*

Dávka, jež bude podána, a délka léčby mají odrážet jak závažnost infekce, tak i klinickou odpověď. Je nutné dodržovat léčebné pokyny.

Dávka se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU) sodné soli kolistimethátu (CMS). Převodní tabulka množství CMS v mezinárodních jednotkách (IU) na CMS v mg a na aktivitu báze kolistinu (colistin base activity, CBA) je obsažena na konci tohoto bodu.

#### Dávkování

Následující doporučení pro dávkování jsou založena na omezených populačních farmakokinetických údajích u kriticky nemocných pacientů (viz bod 4.4):

##### *Dospělí a dospívající*

Udržovací dávka 9 MIU/den ve 2-3 rozdělných dávkách.

U kriticky nemocných pacientů má být podána nasycovací dávka 9 MIU. Nejvhodnější časový interval do první udržovací dávky nebyl stanoven.

Modelování ukazuje, že v některých případech mohou být u pacientů s dobrou funkcí ledvin nutné nasycovací a udržovací dávky až 12 MIU. Klinické zkušenosti s takovými dávkami jsou však velmi omezené, a nebyla stanovena bezpečnost.

Nasycovací dávka se podává u pacientů s normální a sníženou funkcí ledvin, včetně pacientů léčených metodou náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT).

##### *Porucha funkce ledvin*

Při poruše ledvin je nutná úprava dávkování, avšak dostupné farmakokinetické údaje o pacientech s poruchou funkce ledvin jsou velmi omezené.

Jako vodítko se doporučuje následující úprava dávkování.

Snížení dávky se doporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min: doporučuje se dávkování dvakrát denně.

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Denní dávka</b>
< 50-30	5,5-7,5 MIU
<30-10	4,5-5,5 MIU
<10	3,5 MIU

MIU = milion IU

#### Hemodialýza a kontinuální hemo(dia)filtrace

Zdá se, že kolistin je dialyzovatelný, a to klasickou hemodialýzou a kontinuální venovenózní hemo(dia)filtrací (CVVHF, CVVHDF). Jsou k dispozici jen velmi omezené údaje z populačních farmakokinetických studií velmi malého počtu pacientů léčených metodou RRT. Nelze stanovit přesné doporučené dávkování. Je možné zvážit dále uvedené režimy.

#### Hemodialýza

Dny bez HD: 2,25 MIU/den (2,2-2,3 MIU/den).

Dny s HD: 3 MIU/den ve dny s hemodialýzou, podává se po provedení HD.

Doporučuje se dávkování dvakrát denně.

#### CVVHF/ CVVHDF

Stejně jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Doporučuje se dávkování třikrát denně.

#### *Porucha funkce jater*

Pro pacienty s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Při podávání sodné soli kolistimethátu těmto pacientům se doporučuje postupovat opatrně.

#### *Starší pacienti*

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávkování.

#### *Pediatrická populace*

Údaje podporující režim dávkování u pediatrických pacientů jsou velmi omezené. Při volbě dávky má být vzata v úvahu zralost ledvin. Dávka má být založena na tukuprosté tělesné hmotnosti (lean body weight).

Děti  $\leq$  40 kg

75 000-150 000 IU/kg/den rozdělených do 3 dávek.

U dětí s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg je nutné zvážit použití dávkovacích doporučení pro dospělé.

U dětí s cystickou fibrózou bylo hlášeno používání dávek  $>150\ 000$  IU/kg/den.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití nebo výši nasycovací dávky u kriticky nemocných dětí.

U dětí s poruchou funkce ledvin nebyla stanovena dávkovací doporučení.

***Poznámka: Následující dávkovací doporučení pro intratekální a intraventrikulární podání je nutné zahrnout do SPC, neboť existující farmaceutické složení všech přípravků zahrnutých do tohoto postupu je vhodné pro tyto způsoby podání (na základě pH, absence konzervačních látek a antioxidantu a objemu pro injekci).***

### *Intratekální a intraventrikulární podání*

Na základě omezených údajů se u dospělých doporučuje následující dávka:

Intraventrikulární podání  
125 000 IU/den

Intratekálně podávané dávky nemají překročit dávky doporučené pro intraventrikulární použití.

U dětí nelze pro intratekální a intraventrikulární způsoby podání stanovit žádná konkrétní dávkovací doporučení.

### Způsob podání

[Název přípravku] se podává intravenózně jako pomalá infuze po dobu 30 – 60 minut.

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolyze na léčivou látku kolistin ve vodném roztoku. Pro přípravu dávky, zejména tam, kde je nutná kombinace většího počtu injekčních lahviček, musí být provedena rekonstituce potřebné dávky striktní aseptickou technikou (viz bod 6.6).

### **Převodní tabulka dávek:**

V EU musí být dávka sodné soli kolistimethátu (CMS) předepsána a podána pouze v mezinárodních jednotkách (IU). Na štítku přípravku je uveden počet IU v injekční lahvičce.

Z důvodu různého vyjádření dávky z hlediska síly docházelo při medikaci k nejasnostem a chybám.. V USA a dalších částech světa je dávka vyjádřena v miligramech aktivity báze kolistinu (mg CBA).

Následující převodní tabulka slouží pro informaci a hodnoty musejí být považovány pouze za přibližné a rámcové.

### **Převodní tabulka CMS**

Síla		≈ hmotnost CMS (mg)*
IU	≈ 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

\*Přibližná síla léčivé látky = 12 500 IU/mg

### **Bod 4.3 Kontraindikace**

**Poznámka:** Pokud je jako kontraindikace uvedena *myasthenia gravis*, musí být vymazána a nahrazena varováním v bodu 4.4, viz níže.

### **Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

**Poznámka:** Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující varování:

Je nutné zvážit současné podávání intravenózní sodné soli kolistimethátu s další antibakteriální látkou, kdykoli je to možné, a to s ohledem na zbývající susceptibilitu patogenu/patogenů, na něhož/něž je léčba cílena. Vzhledem k tomu, že vývoj rezistence vůči intravenóznímu kolistinu byl hlášen zejména, pokud

byl použit jako monoterapie, je též nutné zvážit současné podávání s dalšími antibakteriálními přípravky, aby se zabránilo vzniku rezistence.

Existují pouze omezené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti intravenózní sodné soli kolistimethátu. Doporučené dávky u všech subpopulací jsou rovněž založeny na omezených údajích (klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje). Zejména existuje jen omezené množství údajů o bezpečnosti použití vysokých dávek (> 6MIU/den) a použití nasycovací dávky a u speciálních populací (pacienti s poruchou funkce ledvin a pediatriká populace). Sodná sůl kolistimethátu má být použita pouze, pokud jiná, častěji předepisovaná antibiotika nejsou účinná nebo vhodná.

U všech pacientů má být na začátku a pravidelně během léčby kontrolována funkce ledvin. Dávka sodné soli kolistimethátu má být upravena na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2). Hypovolemičtí pacienti nebo pacienti, kterým jsou podávány jiné potenciálně nefrotoxické léky, jsou ohroženi vyšším rizikem nefrotoxicity kolistinu (viz body 4.5 a 4.8). V některých studiích byla hlášena nefrotoxicita, která souvisela s kumulativní dávkou a délkou léčby. Vzhledem k možnému riziku renální toxicity je nutné zvážit přínos prodloužené léčby.

Při podávání sodné soli kolistimethátu dětem mladším 1 roku se doporučuje opatrnost, neboť renální funkce není u této věkové skupiny plně zralá. Vliv nezralé renální a metabolické funkce na přeměnu sodné soli kolistimethátu na kolistin není znám.

V případě alergické reakce musí být léčba sodnou solí kolistimethátu ukončena a musí být přijata odpovídající opatření.

Bylo hlášeno, že vysoké sérové koncentrace sodné soli kolistimethátu, jež mohou souviset s předávkováním nebo tím, že nebyla snížena dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin, mají neurotoxické účinky, jako je faciální parestézie, svalová slabost, vertigo, nezřetelná řeč, vazomotorická nestabilita, poruchy zraku, zmatenost, psychóza a apnoe. Je nutné sledovat, zda nedojde ke vzniku periorální parestézie a parestézie končetin, jež jsou známkou předávkování (viz bod 4.9).

Je známo, že sodná sůl kolistimethátu snižuje presynaptické uvolňování acetylcholinu v nervosvalových spojeních a u pacientů s myasthenia gravis se má používat s nejvyšší opatrností a pouze, pokud je to nezbytně nutné.

Po intramuskulárním podání sodné soli kolistimethátu byla hlášena respirační zástava. Porucha funkce ledvin zvyšuje možnost vzniku apnoe a neuromuskulární blokády po podání sodné soli kolistimethátu.

Sodná sůl kolistimethátu má být používána s výjimečnou opatrností u pacientů s porfyrií.

Postantibiotická kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních látek a mohou nastat při podání sodné soli kolistimethátu. Jejich závažnost může být lehká až život ohrožující. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u nichž během používání nebo po ukončení podávání sodné soli kolistimethátu se objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutné zvážit ukončení léčby a podání speciální léčby infekce *Clostridium difficile*. Nesmějí být podány antiperistaltika..

**Poznámka: Pokud je součástí SPC vašeho přípravku intratekální podání, je nutné též zahrnout následující text:**

Intravenózní sodná sůl kolistimethátu nepřekročí hematoencefalickou bariéru v klinicky významné míře. Využití intratekálního nebo intraventriculárního podání sodné soli kolistimethátu při léčbě meningitidy nebylo systematicky zkoumáno v klinických studiích a je podpořeno pouze kazuistikou. Údaje podporující dávkování jsou velmi omezené. Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem podání CMS byla aseptická meningitida (viz bod 4.8).

## **Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

**Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující text:**

Při současném intravenózním podání sodné soli kolistimethátu s dalšími léčivými přípravky, které jsou potenciálně nefrotoxické nebo neurotoxické, je nutná maximální opatrnost.

Při současném použití s dalšími přípravky obsahujícími sodnou sůl kolistimethátu je nutné dbát opatrnosti, neboť je k dispozici málo zkušeností a existuje možnost sumační toxicity.

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí. Mechanismus přeměny sodné soli kolistimethátu na léčivou látku kolistin není přesně popsán. Mechanismus clearance kolistinu, včetně zpracování ledvinami, rovněž není znám. Sodná sůl kolistimethátu ani kolistin neindukovaly aktivitu žádného enzymu P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) hodnoceného ve studiích *in vitro* na lidských hepatocytech.

Při současném podávání přípravku [název přípravku] s přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují enzymy metabolizující léčivé přípravky nebo s čivými přípravky, které jsou známým substrátem pro mechanismy renálního transportu, je nutné mít na paměti možnost lékových interakcí.

Vzhledem k účinkům kolistinu na uvolňování acetylcholinu mají být nedepolarizující myorelaxancia užívána s opatrností u pacientů, jimž je podávána sodná sůl kolistimethátu, neboť jejich účinky mohou být prodlouženy (viz bod 4.4).

Při současné léčbě pacientů s myasthenia gravis sodnou solí kolistimethátu a makrolidy, jako je azithromycin a klarithromycin, nebo fluorochinolony, jako je norfloxacin a ciprofloxacin, je nutné postupovat opatrně (viz bod 4.4).

## **Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

**Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující text:**

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, polymyxiny.

ATC kód: J01XB01

Mechanismus účinku

Kolistin je cyklická polypeptidová antibakteriální látka, která patří do skupiny polymyxinů. Polymyxiny účinkují prostřednictvím poškození buněčné membrány, a výsledné fyziologické účinky jsou pro bakterie fatální. Polymyxiny jsou selektivní vůči aerobním gramnegativním bakteriím, které mají hydrofobní vnější membránu.

Rezistence

Rezistentní bakterie jsou charakterizovány modifikací fosfátových skupin lipopolysacharidů, které jsou nahrazeny olaminem nebo aminoarabinózou. Přirozeně rezistentní gramnegativní bakterie, jako jsou *Proteus mirabilis* a *Burkholderia cepacia*, vykazují kompletní substituci svých lipidových fosfátů olaminem nebo aminoarabinózou.

Dá se očekávat zkřížená rezistence mezi kolistinem (polymyxin E) a polymyxinem B. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku polymyxinu se liší od dalších antibakteriálních látek, neočekává se, že by rezistence vůči kolistinu a polymyxinu pouze výše uvedeným mechanismem vedla k rezistenci vůči dalším lékovým skupinám.

## Vztah mezi FK/FD

Bylo hlášeno, že polymyxiny mají baktericidní účinek na susceptibilní bakterie závislý na koncentraci. Má se za to, že existuje korelace mezi fAUC/MIC a klinickou účinností.

## Hraniční hodnoty (breakpoints) EUCAST

	Susceptibilní (S)	Rezistentní (R) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S≤4	R>4 mg/l

<sup>a</sup> *Hraniční hodnoty (breakpoints) se týkají dávkování 2-3 MIU x 3. Může být nutná nasycovací dávka (9 MIU).*

## Susceptibilita

Prevalence získané rezistence vybraných druhů se může geograficky a v čase lišit. Jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence taková, že je prospěšnost látky, přinejmenším u některých typů infekcí, sporná, je nutné podle potřeby vyžádat si radu specialisty.

<b>Obvykle susceptibilní druhy</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dříve <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Přirozeně rezistentní organizmy</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> a příbuzné druhy
<i>Proteus</i> spp.
<i>Providencia</i> spp.
<i>Serratia</i> spp.

## Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

**Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující text:**

Informace o farmakokinetice sodné soli kolistimethátu (CMS) a kolistinu jsou omezené. Existují náznaky, že farmakokinetika u kriticky nemocných pacientů se liší od farmakokinetiky u pacientů s méně závažnou fyziologickou poruchou a u zdravých dobrovolníků. Následující údaje jsou založeny na studiích využívajících HPLC pro stanovení plazmatických koncentrací CMS/kolistinu.

Po infuzi sodné soli kolistimethátu je neaktivní prekurzor přeměněn na aktivní kolistin. Bylo zjištěno, že u kriticky nemocných pacientů nastávají vrcholové plazmatické koncentrace kolistinu se zpožděním až 7 hodin po podání sodné soli kolistimethátu.

## Distribuce

Distribuční objem kolistinu u zdravých jedinců je nízký a odpovídá přibližně extracelulární tekutině (ECF). U kriticky nemocných jedinců je distribuční objem výrazně zvýšený. Vazba na proteiny je středně velká a při vyšších koncentracích klesá. V nepřítomnosti meningeálního zánětu je průnik do mozkomíšního moku (CSF) minimální, v přítomnosti meningeálního zánětu se však zvyšuje.

CMS i kolistin vykazují v klinicky relevantním dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

## Eliminace

Odhaduje se, že u zdravých jedinců je přibližně 30 % sodné soli kolistimethátu přeměněno na kolistin; clearance je závislá na clearance kreatininu a díky tomu, že dochází k poklesu renální funkce, přeměňuje se větší množství CMS na kolistin. U pacientů s velmi špatnou renální funkcí (clearance kreatininu <30 ml/min) může míra přeměny dosahovat 60 až 70 %. CMS se vylučuje převážně ledvinami glomerulární filtrací. U zdravých jedinců se 60 % až 70 % CMS vyloučí v nezměněné formě močí během 24 hodin.

Vylučování aktivního kolistinu není plně popsáno. U kolistinu dochází k rozsáhlé renální tubulární reabsorpci a může být buď odbourán nerenální cestou, nebo metabolizován ledvinami, kdy může docházet k renální akumulaci. Clearance kolistinu při poruše funkce ledvin klesá, což může být způsobeno vyšší přeměnou CMS.

Udává se, že poločas kolistinu u zdravých jedinců je cca 3 hodiny a u jedinců s cystickou fibrózou cca 4 hodiny; celková clearance je zhruba 3l/hod. U kriticky nemocných pacientů bylo hlášeno prodloužení poločasu cca na 9-18 hod.

## **Příbalová informace**

### **1. Co je [název přípravku] a k čemu se používá**

***Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění:***

[Název přípravku] se podává injekčně k léčbě některých typů závažných infekcí způsobených některými bakteriemi. [Název přípravku] se používá, pokud jiná antibiotika nejsou vhodná.

### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat**

***Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Pokud je jako kontraindikace uvedena myasthenia gravis, musí být vymazána a nahrazena varováním uvedeným níže.***

#### **Nepoužívejte [název přípravku]**

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý[á]) na sodnou sůl kolistimethátu, kolistin nebo na jiné polymyxiny.

#### **Upozornění a opatření**

Před použitím [název přípravku] se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte onemocněním myasthenia gravis,
- jestliže trpíte porfyrií.

U nedonošených a novorozenech dětí je nutné při používání [název přípravku] postupovat se zvláštní péčí, neboť jejich ledviny nejsou ještě plně vyvinuté.

#### **Další léčivé přípravky a [název přípravku]**



- Léky, které mohou mít vliv na funkci Vašich ledvin. Užívání takových léků současně s přípravkem [název přípravku] může zvyšovat riziko poškození ledvin.
- Léky, které mohou mít vliv na Vaši nervovou soustavu. Užívání takových léků současně s přípravkem [název přípravku] může zvyšovat riziko nežádoucích účinků na nervovou soustavu.
- Léky, které se nazývají myorelaxancia, často používané při celkové anestezii. [Název přípravku] může zvyšovat účinek těchto léků. Pokud podstoupíte celkovou anestezii, informujte svého anesteziologa o tom, že užíváte [název přípravku].

Pokud trpíte onemocněním myasthenia gravis a rovněž užíváte jiná antibiotika nazývaná makrolidy (jako je azithromycin, klarithromycin nebo erythromycin) nebo antibiotika nazývaná fluorochinolony (jako je ofloxacin, norfloxacin a ciprofloxacin), užívání [název přípravku] dále zvyšuje riziko svalové slabosti a dýchacích obtíží.

Podávání [název přípravku] formou infuze současně s používáním [název přípravku] formou inhalace u Vás může zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

### 3. Jak se [název přípravku] používá

***Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Dávkování uvedené formou tabulky může být považováno za přípustné.***

[Název přípravku] je Vám podáván lékařem jako infuze do žíly po dobu 30 – 60 minut.

Obvyklá denní dávka u dospělých je 9 milionů jednotek, a je rozdělena do dvou nebo tří dávek. Pokud není Váš stav dobrý, bude Vám jednou, na začátku léčby podána vyšší dávka 9 milionů jednotek.

V určitých případech se může lékař rozhodnout, že Vám podá vyšší denní dávku až 12 milionů jednotek.

Obvyklá denní dávka u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg je 75 000 až 150 000 jednotek na kilogram tělesné hmotnosti, která je rozdělena do tří dávek.

Vyšší dávky byly příležitostně podávány u cystické fibrózy.

Dětem a dospělým s onemocněním ledvin, včetně pacientů na dialýze, jsou obvykle podávány nižší dávky. Během podávání přípravku [název přípravku] Vám bude lékař pravidelně kontrolovat funkci ledvin.

## Změny informací o přípravcích obsahujících CMS pro inhalační roztok nebo roztok k rozprašování odsouhlasené CHMP

### Souhrn údajů o přípravku

**Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:**

#### **Bod 4.1 Terapeutické indikace**

[Název přípravku] je indikován k léčbě chronických plicních infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* u dospělých a pediatrických pacientů s cystickou fibrózou (viz bod 5.1).

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimikrobiálních látek.

#### **Bod 4.2 Dávkování a způsob podání**

**Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:**

Doporučuje se, aby sodná sůl kolistimethátu (CMS) byla podána pod dohledem lékaře, který má dostatečné zkušenosti s jejím použitím.

#### Dávkování

Dávkování je možné upravit v závislosti na závažnosti onemocnění a klinické odpovědi.

Rozsah doporučeného dávkování:

#### *Inhalační podání*

*Dospělí, dospívající a děti ve věku 2 let a starší*

1-2 MIU dvakrát až třikrát denně (max. 6 MIU/den)

*Děti mladší 2 let*

0,5-1 MIU dvakrát denně (max. 2 MIU/den)

Je nutné dodržovat příslušné klinické pokyny pro léčebný režim, včetně délky léčby, pravidelnosti a současného podávání dalších antibakteriálních látek.

*Starší pacienti*

Úprava dávky není považována za nutnou.

*Porucha funkce ledvin*

Úprava dávky není považována za nutnou, doporučuje se však postupovat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

*Porucha funkce jater*

Úprava dávky není považována za nutnou.

#### Způsob podání

Inhalační podání.

[Lze uvést informace o vhodném rozprašovači/vhodných rozprašovačích a jejich výkonu.]

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolýze na léčivou látku kolistin ve vodném roztoku.

Zvláštní opatření pro likvidaci rekonstituovaných roztoků a pro zacházení s nimi naleznete v bodu 6.6.

Pokud pacient používá jiné léčivé přípravky, mají být používány v pořadí doporučeném lékařem.

### **Převodní tabulka dávek:**

V EU smí být dávka sodné soli kolistimethátu (CMS) předepsána a podána pouze v mezinárodních jednotkách (IU). Na štítku přípravku je uveden počet IU v injekční lahvičce.

Z důvodu různého vyjádření dávky z hlediska síly docházelo při medikaci k nejasnostem a chybám. V USA a dalších částech světa je dávka vyjádřena v miligramech aktivity báze kolistinu (mg CBA).

Následující převodní tabulka je slouží pro informaci a hodnoty musejí být považovány pouze za přibližné a rámcové.

**Převodní tabulka CMS**

<b>Síla</b>		<b>≈ hmotnost CMS (mg)*</b>
<b>IU</b>	<b>≈ mg CBA</b>	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

\*Přibližná síla léčivé látky = 12 500 IU/mg

### **Příbalová informace**

#### **1. Co je [název přípravku] a k čemu se používá**

**Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění:**

[Název přípravku] se používá inhalačně pro léčbu chronických plicních infekcí u pacientů s cystickou fibrózou. [Název přípravku] se používá, pokud jsou tyto infekce způsobeny bakterií, která se nazývá *Pseudomonas aeruginosa*.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat**

**Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Pokud je jako kontraindikace uvedena myasthenia gravis, musí být vymazána a nahrazena varováním uvedeným níže.**

#### **< Nepoužívejte [název přípravku]**

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý[á]) na sodnou sůl kolistimethátu, kolistinu nebo na jiné polymyxiny.

#### **Upozornění a opatření**

Před použitím [název přípravku] se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte onemocněním myasthenia gravis,
- jestliže trpíte porfyrií.
- jestliže trpíte astmatem.

U nedonošených a novorozených dětí je nutné při používání [název přípravku] postupovat se zvláštní péčí, neboť jejich ledviny nejsou ještě plně vyvinuté.

#### **Další léčivé přípravky a [název přípravku]**

- Léky, které mohou mít vliv na funkci Vašich ledvin. Užívání takových léků současně s [název přípravku] může zvyšovat riziko poškození ledvin.
- Léky, které mohou mít vliv na Vaši nervovou soustavu. Užívání takových léků současně s přípravkem [název přípravku] může zvyšovat riziko nežádoucích účinků na nervovou soustavu.
- Léky, které se nazývají myorelaxancia, často používané při celkové anestezii. [Název přípravku] může zvyšovat účinek těchto léků. Pokud podstoupíte celkovou anestezii, informujte svého anesteziologa o tom, že používáte [název přípravku].

Pokud trpíte onemocněním myasthenia gravis a rovněž užíváte jiná antibiotika nazývaná makrolidy (jako je azithromycin, klarithromycin nebo erythromycin) nebo antibiotika nazývaná fluorochinolony (jako je ofloxacin, norfloxacin a ciprofloxacin), používání [název přípravku] dále zvyšuje riziko svalové slabosti a dýchacích obtíží.

Podávání [název přípravku] formou infuze současně s inhalačním podáním [název přípravku] u Vás může zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

### **3. Jak se [název přípravku] používá**

***Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Dávkování uvedené formou tabulky může být považováno za přípustné.***

Obvyklá dávka pro dospělé, dospívající a děti ve věku 2 nebo více let je 1-2 miliony jednotek dvakrát až třikrát denně (nejvýše 6 milionů jednotek denně).

Obvyklá dávka pro děti mladší 2 let je 0,5-1 milion jednotek dvakrát denně (nejvýše 2 miliony jednotek denně).

Váš lékař se může rozhodnout, že upraví dávku v závislosti na Vaší situaci. Pokud používáte jiné inhalační léčivé přípravky, lékař Vám sdělí, v jakém pořadí je máte používat.