

Παράρτημα ΙΙΙ

**Τροποποιήσεις στις σχετικές παραγράφους της περίληψης των
χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης**

Αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των ενεσίμων προϊόντων ή προϊόντων για έγχυση που περιέχουν CMS στις οποίες συμφώνησε η CHMP

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προσοχή: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αντικατασταθεί από την ακόλουθη διατύπωση:

Το [ονομασία προϊόντος] ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά, συμπεριλαμβανομένων των νεογνών, για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε επιλεγμένα αερόβια αρνητικά κατά Gram παθογόνα σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Προσοχή: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αντικατασταθεί από την ακόλουθη διατύπωση:

Η χορηγούμενη δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συνυπολογίζουν τη σοβαρότητα της λοίμωξης, καθώς και την κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η δόση εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες (IU) νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS). Ένας πίνακας μετατροπής από δόση CMS εκφρασμένη σε IU σε δόση εκφρασμένη σε mg CMS, καθώς και σε mg δραστηριότητας βάσης κολιστίνης (colistin base activity, CBA) παρατίθεται στο τέλος αυτής της παραγράφου.

Δοσολογία

Οι ακόλουθες συστάσεις δοσολογίας γίνονται με βάση περιορισμένα πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4):

Ενήλικες και έφηβοι

Δόση συντήρησης 9 MIU/ημέρα σε 2 – 3 διαιρεμένες δόσεις

Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, θα πρέπει να χορηγείται μια δόση φόρτισης 9 MIU.

Δεν έχει καθιερωθεί το καταλληλότερο χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη δόση συντήρησης.

Η μοντελοποίηση υποδεικνύει ότι σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία ενδέχεται σε μερικές περιπτώσεις να απαιτούνται δόσεις φόρτισης και συντήρησης έως και 12 MIU. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία με τέτοιες δόσεις είναι εξαιρετικά περιορισμένη και η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η δόση φόρτισης εφαρμόζεται σε ασθενείς με φυσιολογική ή μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι πολύ περιορισμένα.

Οι ακόλουθες προσαρμογές της δόσης προτείνονται ως καθοδήγηση.

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min:
Συνιστάται χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	Ημερήσια δόση
< 50 – 30	5,5 – 7,5 MIU
< 30 – 10	4,5 – 7,5 MIU
< 10	3,5 MIU

MIU = εκατομμύρια IU

Αιμοδιύλιση και συνεχής αιμο(δια)διήθηση

Η κολιστίνη φαίνεται να απομακρύνεται με συμβατική αιμοδιάλυση και συνεχή φλεβοφλεβική αιμο(δια)διήθηση (CVVHF, CVVHDF). Υπάρχουν εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα από πληθυσμιακές μελέτες φαρμακοκινητικής σε πολύ μικρούς αριθμούς ασθενών υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Δεν μπορούν να γίνουν κατηγορηματικές συστάσεις δοσολογίας. Μπορούν να θεωρηθούν τα ακόλουθα ενδεχόμενα δοσολογικά σχήματα.

Αιμοδιύλιση

Ημέρες χωρίς ΑΔ: 2,25 MIU/ημέρα (2,2 – 2,3 MIU/ημέρα).

Ημέρες με ΑΔ: 3 MIU/ημέρα σε ημέρες αιμοδιύλισης, χορηγούμενες μετά τη συνεδρία ΑΔ.

Συνιστάται χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

CVVHF/CVVHDF

Όπως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται χορήγηση τρεις φορές ημερησίως.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται νατριούχος κολιστιμεθάτη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι

Δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τα δεδομένα που υποστηρίζουν το δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα. Κατά την επιλογή της δόσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική ωριμότητα. Η δόση θα πρέπει να βασίζεται στο βάρος σώματος χωρίς το λίπος.

Παιδιά ≤ 40 kg

75.000 – 150.000 IU/kg/ημέρα διαιρεμένες σε 3 δόσεις.

Για παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg, θα πρέπει να θεωρείται το ενδεχόμενο χρήσης της δοσολογικής σύστασης για ενήλικες.

Σε παιδιά με κυστική ίνωση έχει αναφερθεί χρήση δόσεων > 150.000 IU/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη χρήση ή το μέγεθος της δόσης φόρτισης σε παιδιά σε κρίσιμη κατάσταση.

Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις σε παιδιά με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Σημείωση: Οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις για την ενδορραχιαία και ενδοκοιλιακή χορήγηση θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην ΠΧΠ, καθώς η τρέχουσα φαρμακευτική σύνθεση όλων των προϊόντων που συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την διαδικασία είναι κατάλληλη για αυτές τις οδούς χορήγησης (με βάση το pH, την απουσία συντηρητικών και αντιοξειδωτικού και τον ενέσιμο όγκο).

Ενδορραχιαία και ενδοκοιλιακή χορήγηση

Με βάση περιορισμένα δεδομένα συστήνεται σε ενήλικες η ακόλουθη δόση:

Ενδοκοιλιακή οδός

125.000 IU/ημέρα

Οι ενδορραχιαία χορηγούμενες δόσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις συνιστώμενες για ενδοκοιλιακή χρήση.

Δεν μπορεί να γίνει συγκεκριμένη δοσολογική σύσταση για την ενδορραχιαία και την ενδοκοιλιακή οδό χορήγησης σε παιδιά.

Τρόπος χορήγησης

Το [ονομασία προϊόντος] χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω αργής έγχυσης σε διάστημα 30 – 60 λεπτών.

Σε υδατικό διάλυμα, η νατριούχος κολιστιμεθάτη υδρολύεται προς τη δραστική ουσία κολιστίνη. Για την προετοιμασία της δόσης, ειδικά όταν απαιτείται συνδυασμός περισσότερων φιαλιδίων, πρέπει να γίνει ανασύσταση της απαιτούμενης δόσης με χρήση άσηπτης τεχνικής (βλ. παράγραφο 6.6).

Πίνακας μετατροπής δόσης:

Στην ΕΕ, η δόση νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται μόνο εκφρασμένη σε διεθνείς μονάδες (IU). Η επισήμανση του φιαλιδίου αναφέρει τον αριθμό IU ανά φιαλίδιο.

Έχει παρατηρηθεί σύγχυση και φαρμακευτικά σφάλματα λόγω των διαφορετικών εκφράσεων της δόσης σε όρους ισχύος. Στις ΗΠΑ και σε άλλα μέρη του κόσμου, η δόση εκφράζεται ως χιλιοστόγραμμα δραστικότητας βάσης κολιστίνης (mg CBA).

Ο ακόλουθος πίνακας μετατροπής έχει σκοπό την πληροφόρηση και οι τιμές πρέπει να θεωρούνται ονομαστικές και προσεγγιστικές μόνο.

Πίνακας μετατροπής CMS

Ισχύς		≈ μάζα 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

* Ονοματική ισχύς της φαρμακευτικής ουσίας = 12.500 IU/mg

Παράγραφος 4.3 Αντενδείξεις

Σημείωση: *Αν υπάρχει τυχόν αντένδειξη σε περίπτωση βαρείας μυασθένειας, αυτή θα πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί από μια προειδοποίηση στην παράγραφο 4.4, όπως υποδεικνύεται παρακάτω:*

Παράγραφος 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σημείωση: *Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αναθεωρηθεί για όλες τις ΠΧΠ προϊόντων για ενδοφλέβια χορήγηση CMS/κολιστίνης, ώστε να περιλαμβάνει τις ακόλουθες προειδοποιήσεις:*

Θα πρέπει να θεωρείται το ενδεχόμενο συγχορήγησης ενδοφλέβιας νατριούχου κολιστιμεθάτης με έναν άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα, όποτε αυτό είναι δυνατό, λαμβάνοντας υπόψη τις παραμένουσες ευαισθησίες του παθογόνου (ή των παθογόνων) υπό θεραπεία. Καθώς η ανάπτυξη αντοχής στην ενδοφλέβια κολιστίνη έχει αναφερθεί συγκεκριμένα όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, θα πρέπει να θεωρείται το ενδεχόμενο συγχορήγησης με άλλο αντιβακτηριακό, προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνιση αντοχής.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβιας νατριούχου κολιστιμεθάτης. Οι συνιστώμενες δόσεις σε όλους τους υποπληθυσμούς βασίζονται σε περιορισμένα δεδομένα (κλινικά και φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα). Συγκεκριμένα, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης υψηλών δόσεων (> 6 ΜΙU/ημέρα) και της χρήσης δόσης φόρτισης, καθώς και για ειδικούς πληθυσμούς (ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ο παιδιατρικός πληθυσμός). Η νατριούχος κολιστιμεθάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν άλλα, συχνότερα συνταγογραφούμενα, αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά ή κατάλληλα.

Θα πρέπει να διεξάγεται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς. Η δόση νατριούχου κολιστιμεθάτης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που είναι υπογκαιμικοί ή όσοι λαμβάνουν άλλα δυναμικά νεφροτοξικά φάρμακα αντιμετωπίζουν αυξημένη επικινδυνότητα για νεφροτοξικότητα από την κολιστίνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η νεφροτοξικότητα συσχετίζεται με την αθροιστική δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Το όφελος μιας παρατεταμένης διάρκειας θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι της δυναμικά αυξημένης επικινδυνότητας για νεφρική τοξικότητα.

Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται νατριούχος κολιστιμεθάτη σε βρέφη ηλικίας < 1 έτους, καθώς η νεφρική λειτουργία δεν είναι πλήρως ώριμη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επιπλέον, δεν είναι γνωστή η επίδραση της ανώριμης νεφρικής και μεταβολικής λειτουργίας στην μετατροπή της νατριούχου κολιστιμεθάτης σε κολιστίνη.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με νατριούχο κολιστιμεθάτη και να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

Έχει αναφερθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις νατριούχου κολιστιμεθάτης στον ορό, οι οποίες ενδέχεται να συσχετίζονται με υπερδοσολογία ή παράλειψη μείωσης της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οδήγησαν σε νευροτοξικές δράσεις, όπως παραισθησία στο πρόσωπο, μυϊκή αδυναμία, ίλιγγο, μη καθαρή εκφορά λόγου, αγγειοκινητική αστάθεια, διαταραχές της όρασης, σύγχυση, ψύχωση και άπνοια. Θα πρέπει να διενεργείται παρακολούθηση για περιστασιακή παραισθησία και παραισθησία στα άκρα, καθώς αποτελούν σημεία υπερδοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Είναι γνωστό ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη μειώνει την προσυναπτική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη, και, σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με τη μέγιστη προσοχή και μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης έχει αναφερθεί αναπνευστική ανακοπή. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άπνοιας και νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης.

Η νατριούχος κολιστιμεθάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία.

Κολίτιδα που συσχετίζεται με αντιβιοτικά και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχουν αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβακτηριακούς παράγοντες και ενδέχεται να παρουσιαστούν με τη νατριούχο κολιστιμεθάτη. Η σοβαρότητα τους μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να θεωρηθεί το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια κατά ή μετά τη χρήση νατριούχου κολιστιμεθάτης (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και χορήγησης ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile*. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την περίσταληση.

Προσοχή: Εάν στην ΠΧΠ του προϊόντος σας περιλαμβάνεται η ενδορραχιαία χορήγηση, θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν τα ακόλουθα:

Η ενδοφλέβια χορηγούμενη νατριούχος κολιστιμεθάτη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η χρήση ενδορραχιαίας ή ενδοκοιλιακής χορήγησης νατριούχου κολιστιμεθάτης στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας δεν έχει ερευνηθεί συστηματικά σε κλινικές δοκιμές και υποστηρίζεται μόνο από αναφορές περιστατικών. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη δοσολογία είναι πολύ περιορισμένα. Η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης CMS ήταν η ασηπτική μηνιγγίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Παράγραφος 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σημείωση: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αναθεωρηθεί για όλες τις ΠΧΠ προϊόντων για ενδοφλέβια χορήγηση CMS/κολιστίνης, ώστε να περιλαμβάνει τις ακόλουθες δηλώσεις:

Η ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης με άλλα δυναμικά νεφροτοξικά ή νευροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται ταυτόχρονη χρήση με άλλα σκευάσματα νατριούχου κολιστιμεθάτης, καθώς υπάρχει μικρή εμπειρία και υπάρχει πιθανότητα αθροιστικής τοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*. Ο μηχανισμός της μετατροπής της νατριούχου κολιστιμεθάτης στη δραστική ουσία, κολιστίνη, δεν έχει χαρακτηριστεί. Ο μηχανισμός της κάθαρσης της κολιστίνης συμπεριλαμβανομένου του χειρισμού της από τους νεφρούς είναι εξίσου άγνωστος. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη και η κολιστίνη δεν επήγαγαν τη δραστηριότητα κανενός από τα P 450 (CYP) ένζυμα που δοκιμάστηκαν (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 3A4/5) σε *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα.

Η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το [όνομασία προϊόντος] συγχορηγείται με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι επάγουν ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα ή φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αποτελούν υποστρώματα για μηχανισμούς νεφρικής μεταφοράς.

Λόγω των επιδράσεων της κολιστίνης στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν νατριούχο κολιστιμεθάτη, καθώς οι δράσεις τους ενδέχεται να είναι παρατεταμένες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νατριούχο κολιστιμεθάτη και μακρολίδες, όπως η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, ή φθοριοκινιλόνες, όπως η νορφλοκασίνη και η σιπροφλοξασίνη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με βαρεία μυασθένια (βλ. παράγραφο 4.4).

Παράγραφος 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Σημείωση: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αναθεωρηθεί για όλες τις ΠΧΠ προϊόντων για ενδοφλέβια χορήγηση CMS/κολιστίνης, ώστε να περιλαμβάνει τις ακόλουθες δηλώσεις:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση, άλλα αντιμικροβιακά, πολυμυξίνες.

Κωδικός ATC: J01XB01

Μηχανισμός δράσης

Η κολιστίνη είναι ένας κυκλικός πολυπεπτιδικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών. Οι πολυμυξίνες δρουν καταστρέφοντας την κυτταρική μεμβράνη και οι προκύπτουσες φυσιολογικές επιπτώσεις είναι θανατηφόρες για το βακτήριο. Οι πολυμυξίνες είναι επιλεκτικές για αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια που έχουν υδρόφοβη εξωτερική μεμβράνη.

Αντοχή

Τα ανθεκτικά βακτήρια χαρακτηρίζονται από τροποποιημένες φωσφορικές ομάδες λιποπολυσακχαριτών, που υποκαθίστανται από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη. Τα εκ φύσεως ανθεκτικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όπως το *Proteus mirabilis* και το *Burkholderia cepacia*, παρουσιάζουν πλήρη υποκατάσταση των φωσφορικών λιπιδίων τους από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη.

Αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της κολιστίνης (πολυμυξίνη E) και της πολυμυξίνης B. Καθώς ο μηχανισμός δράσης των πολυμυξινών είναι διαφορετικός από αυτόν των άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων, η αντοχή στην κολιστίνη και στην πολυμυξίνη μόνο μέσω του παραπάνω μηχανισμού δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα αντοχή σε άλλες φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες.

Σχέση ΦΚ/ΦΔ

Έχει αναφερθεί ότι η βακτηριοκτόνος δράση των πολυμυξινών επί των ευαίσθητων βακτηρίων εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Ο λόγος fAUC/MIC θεωρείται ότι συσχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα.

Όρια ευαισθησίας EUCAST

	Ευαίσθητο (E)	Ανθεκτικό (A) ^a
<i>Acinetobacter</i>	E≤2	A>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	E≤2	A>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	E≤4	A>2 mg/l

^a Τα όρια ευαισθησίας ισχύουν για δοσολογία 2 – 3 MIU x 3. Ενδέχεται να απαιτείται δόση φόρτισης (9 MIU).

Ευαισθησία

Ο επιπολασμός επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και τοπικές πληροφορίες για την αντοχή είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα για τη θεραπεία βαριών λοιμώξεων. Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή εμπειρογνομόνων, όταν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής είναι τέτοιος ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα να είναι υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον σε

ορισμένους τύπους λοιμώξεων.

Συνήθως ευαίσθητα είδη
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή ενδέχεται να αποτελέσει πρόβλημα
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (πρώην <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
<i>Burkholderia cepacia</i> και συγγενικά είδη
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Παράγραφος 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Σημείωση: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αναθεωρηθεί για όλες τις ΠΧΠ προϊόντων για ενδοφλέβια χορήγηση CMS/κολιστίνης, ώστε να περιλαμβάνει τις ακόλουθες δηλώσεις:

Οι πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική της νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) και της κολιστίνης είναι περιορισμένες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φαρμακοκινητική σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση διαφέρει από αυτή σε ασθενείς με λιγότερο βαριά φυσιολογική διαταραχή και από αυτή σε υγιείς εθελοντές. Τα ακόλουθα δεδομένα βασίζονται σε μελέτες που χρησιμοποίησαν HPLC για να προσδιορίσουν τις συγκεντρώσεις CMS/κολιστίνης στο πλάσμα.

Μετά από έγχυση νατριούχου κολιστιμεθάτης, το μη δραστικό προφάρμακο μετατρέπεται στην δραστική κολιστίνη. Έχει δείχθει ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα παρουσιάζονται με καθυστέρηση έως και 7 ωρών μετά τη χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της κολιστίνης σε υγιή άτομα είναι μικρός και αντιστοιχεί προσεγγιστικά στο εξωκυττάριο υγρό (ECF). Ο όγκος κατανομής σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση είναι σχετικά αυξημένος. Η πρόσδεση σε πρωτεΐνες είναι μέτρια και μειώνεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Απουσία μηνιγγικής φλεγμονής, η διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είναι ελάχιστη, αλλά αυξάνει παρουσία μηνιγγικής φλεγμονής.

Τόσο το CMS όσο και η colistin επιδεικνύουν γραμμική ΦΚ σε κλινικά σχετικό εύρος δόσεων.

Αποβολή

Εκτιμάται ότι σε κατά προσέγγιση 30% της νατριούχου κολιστιμεθάτης μετατρέπεται σε κολιστίνη σε υγιή άτομα, η κάθαρσή του εξαρτάται από την κάθαρση κρεατινίνης και με μειούμενη νεφρική λειτουργία, μετατρέπεται σε κολιστίνη μεγαλύτερο ποσοστό CMS. Σε ασθενείς με πολύ κακή νεφρική λειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min), η έκταση της μετατροπής μπορεί να φτάσει το 60 έως 70%. Το CMS αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα νεφρά μέσω πειραματικής διήθησης. Σε υγιή άτομα, το 60% έως 70% του CMS απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 24 ωρών.

Η αποβολή της δραστικής colistin είναι ατελώς χαρακτηρισμένη. Η κολιστίνη υφίσταται εκτενή νεφρική σωληναριακή επαναπορρόφηση και μπορεί είτε να καθαρθεί μη νεφρικά είτε να υποστεί νεφρικό μεταβολισμό με δυνατότητα νεφρικής συσσώρευσης. Η κάθαρση της κολιστίνης μειώνεται σε περίπτωση

νεφρικής δυσλειτουργίας, πιθανώς λόγω αυξημένης μετατροπής του CMS.

Ο χρόνος ημιζωής της κολιστίνης σε υγιή άτομα και σε άτομα με κυστική ίνωση αναφέρεται ότι είναι 3 ώρες και 4 ώρες αντίστοιχα, με συνολική κάθαρση περίπου 3 l/ώρα. Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, ο χρόνος ημιζωής αναφέρθηκε ότι είναι παρατεταμένος σε περίπου 2 ώρες.

Φύλλο οδηγιών χρήσης

1. Τι είναι το [ονομασία προϊόντος] και ποια είναι η χρήση του

Σημείωση: Το υφιστάμενο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντικατοπτρίζει την παρακάτω διατύπωση:

Το [ονομασία προϊόντος] χορηγείται μέσω ένεσης για τη θεραπεία μερικών τύπων σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από ορισμένα βακτήρια. Το [ονομασία προϊόντος] χρησιμοποιείται, όταν άλλα αντιβιοτικά δεν είναι κατάλληλα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού <πάρετε><χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

Σημείωση: Το υφιστάμενο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντικατοπτρίζει την παρακάτω διατύπωση. Αν υπάρχει τυχόν αντένδειξη σε περίπτωση βαρείας μυασθένειας, αυτή θα πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί από μια προειδοποίηση, όπως υποδεικνύεται παρακάτω:

Μην πάρετε το <πάρετε><χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στη νατριούχο κολιστιμεθάτη, στην κολιστίνη ή σε άλλες πολυμυξίνες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, προτού χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος].

- Εάν έχετε ή είχατε νεφρικά προβλήματα.
- Εάν υποφέρετε από βαρεία μυασθένια
- Εάν υποφέρετε από πορφυρία

Σε πρόωρα βρέφη και νεογνά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή, όταν χρησιμοποιείται το [ονομασία προϊόντος], καθώς οι νεφροί δεν είναι ακόμη πλήρως αναπτυγμένοι.

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

- φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των νεφρών σας. Η λήψη τέτοιων φαρμάκων ταυτόχρονα με το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο βλάβης των νεφρών.
- φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν το νευρικό σας σύστημα. Η λήψη τέτοιων φαρμάκων ταυτόχρονα με το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το νευρικό σας σύστημα.
- φάρμακα που καλούνται μυοχαλαρωτικά, συχνά χρησιμοποιούμενα κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να ενισχύσει τις δράσεις αυτών των φαρμάκων. Εάν πρόκειται να πάρετε αναισθητικό, ενημερώστε τον αναισθησιολόγο σας ότι παίρνετε [ονομασία προϊόντος].

Εάν υποφέρετε από βαρεία μυασθένια και παίρνετε επίσης άλλα αντιβιοτικά που ονομάζονται μακρολίδες (όπως αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη) ή αντιβιοτικά που ονομάζονται φθοριοκινιλόνες (όπως οφλοξασίνη, νορφλοξασίνη και σιπροφλοξασίνη), η λήψη [ονομασία προϊόντος] αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο μυϊκής αδυναμίας και δυσκολιών στην αναπνοή.

Η λήψη [ονομασία προϊόντος] μέσω έγχυσης ταυτόχρονα με λήψη [ονομασία προϊόντος] μέσω εισπνοής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών τον οποίο διατρέχετε.

3. Πώς να <πάρετε><χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

Σημείωση: Το υφιστάμενο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντικατοπτρίζει την παρακάτω διατύπωση. Μια παρουσίαση της δοσολογίας σε μορφή πίνακα θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτή.

Το [ονομασία προϊόντος] σας χορηγείται από τον γιατρό σας ως έγχυση σε φλέβα σε διάστημα 30 – 60 λεπτών.

Η συνήθης ημερήσια δόση στους ενήλικες είναι 9 εκατομμύρια μονάδες, διαιρεμένες σε δύο ή τρεις δόσεις. Εάν η κατάσταση της υγείας σας είναι κακή, θα σας χορηγηθεί μία υψηλότερη δόση 9 εκατομμυρίων μονάδων μία φορά στην αρχή της θεραπείας.

Σε μερικές περιπτώσεις, ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να χορηγήσει υψηλότερη ημερήσια δόση έως και 12 εκατομμυρίων μονάδων.

Η συνήθης ημερήσια δόση σε παιδιά βάρους έως και 40 κιλών είναι 75.000 έως 150.000 μονάδες ανά χιλιόγραμμο σωματικού βάρους, διαιρεμένη σε τρεις δόσεις. Σε περίπτωση κυστικής ίνωσης έχουν δοθεί περιστασιακά υψηλότερες δόσεις.

Στα παιδιά και τους ενήλικες με νεφρικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων όσων υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, χορηγούνται συνήθως χαμηλότερες δόσεις.

Ο γιατρός θα παρακολουθεί τη νεφρική σας λειτουργία τακτικά κατά το διάστημα που θα λαμβάνετε το [ονομασία προϊόντος].

Αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων για διάλυμα εισπνοής ή εκνέφωσης που περιέχουν CMS στις οποίες συμφώνησε η CHMP

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

Προσοχή: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αντικατασταθεί από την ακόλουθη διατύπωση:

Παράγραφος 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το [ονομασία προϊόντος] ενδείκνυται για τη διαχείριση χρόνιων πνευμονικών λοιμώξεων ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών που οφείλονται στο *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Παράγραφος 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Σημείωση: Η διατύπωση αυτής της παραγράφου θα πρέπει να αντικατασταθεί από την ακόλουθη διατύπωση:

Συνιστάται η νατριούχος κολιστιμεθάτη (CMS) να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρών με την κατάλληλη εμπειρία στη χρήση της.

Δοσολογία

Η δοσολογία μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης και την κλινική ανταπόκριση.

Συνιστώμενο εύρος δόσης:

Χορήγηση μέσω εισπνοής

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας ≥ 2 ετών

1 – 2 MIU δύο έως τρεις φορές την ημέρα (μέγ. 6 MIU/ημέρα)

Παιδιά ηλικίας < 2 ετών

0,5 – 1 MIU δύο έως τρεις φορές την ημέρα (μέγ. 2 MIU/ημέρα)

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι σχετικές οδηγίες αναφορικά με τα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της θεραπείας, της περιοδικότητας και της συγχορήγησης άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων.

Ηλικιωμένοι

Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση δια εισπνοής.

[Μπορούν να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με κατάλληλο(ους) εκνεφωτή(ές) και χαρακτηριστικά εξόδου]

Σε υδατικό διάλυμα, η νατριούχος κολιστιμεθάτη υδρολύεται προς τη δραστική ουσία κολιστίνη.

Για ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμού των ανασυσταμένων διαλυμάτων, βλ. παράγραφο 6.6.

Εάν λαμβάνονται και άλλες θεραπείες, θα πρέπει να λαμβάνονται με τη σειρά που έχει συστήσει ο γιατρός.

Πίνακας μετατροπής δόσης:

Στην ΕΕ, η δόση της νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται μόνο εκφρασμένη σε διεθνείς μονάδες (IU). Η επισήμανση του φιαλιδίου αναφέρει τον αριθμό IU ανά φιαλίδιο.

Έχει παρατηρηθεί σύγχυση και φαρμακευτικά σφάλματα λόγω των διαφορετικών εκφράσεων της δόσης σε όρους ισχύος. Στις ΗΠΑ και σε άλλα μέρη του κόσμου, η δόση εκφράζεται ως χιλιοστόγραμμα δραστικότητας βάσης κολιστίνης (mg CBA).

Ο ακόλουθος πίνακας μετατροπής έχει σκοπό την πληροφόρηση και οι τιμές πρέπει να θεωρούνται ονομαστικές και προσεγγιστικές μόνο.

Πίνακας μετατροπής CMS

Ισχύς		≈ μάζα 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

* Ονομαστική ισχύς της φαρμακευτικής ουσίας = 12.500 IU/mg

Φύλλο οδηγιών χρήσης

1. Τι είναι το [ονομασία προϊόντος] και ποια είναι η χρήση του

Σημείωση: Το υφιστάμενο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντικατοπτρίζει την παρακάτω διατύπωση:

Το [ονομασία προϊόντος] χορηγείται μέσω εισπνοής για τη θεραπεία χρόνιων λοιμώξεων σε ασθενείς με κυστική ίνωση. Το [ονομασία προϊόντος] χρησιμοποιείται, όταν αυτές οι λοιμώξεις προκαλούνται από συγκεκριμένα βακτήρια που ονομάζονται *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού <πάρετε><χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

Σημείωση: Το υφιστάμενο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντικατοπτρίζει την παρακάτω διατύπωση. Αν υπάρχει τυχόν αντένδειξη σε περίπτωση βαρείας μνασθένειας, αυτή θα πρέπει να διαγραφεί και να αντικατασταθεί από μια προειδοποίηση, όπως υποδεικνύεται παρακάτω:

Μην πάρετε το <πάρετε><χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

- Σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο colistimethate sodium, στην colistin ή σε άλλες πολυμυξίνες.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, προτού χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος].

- Εάν έχετε ή είχατε νεφρικά προβλήματα.
- Εάν υποφέρετε από βαρεία μυασθένια
- Εάν υποφέρετε από πορφυρία
- Εάν υποφέρετε από άσθμα.

Σε πρόωρα βρέφη και νεογνά, θα πρέπει να δίνεται προσοχή, όταν χρησιμοποιείται το [ονομασία προϊόντος], καθώς οι νεφροί δεν είναι ακόμη πλήρως αναπτυγμένοι.

Άλλα φάρμακα και [ονομασία προϊόντος]

- φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τη λειτουργία των νεφρών σας. Η λήψη τέτοιων φαρμάκων ταυτόχρονα με το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο βλάβης των νεφρών.
- φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν το νευρικό σας σύστημα. Η λήψη τέτοιων φαρμάκων ταυτόχρονα με το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το νευρικό σας σύστημα.
- φάρμακα που καλούνται μυοχαλαρωτικά, συχνά χρησιμοποιούμενα κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας. Το [ονομασία προϊόντος] μπορεί να ενισχύσει τις δράσεις αυτών των φαρμάκων. Εάν πρόκειται να πάρετε αναισθητικό, ενημερώστε τον αναισθησιολόγο σας ότι παίρνετε [ονομασία προϊόντος].

Εάν υποφέρετε από βαρεία μυασθένια και παίρνετε επίσης άλλα αντιβιοτικά που ονομάζονται μακρολίδες (όπως αζιθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή ερυθρομυκίνη) ή αντιβιοτικά που ονομάζονται φθοριοκινιλόνες (όπως οφλοξασίνη, νορφλοξασίνη και σιπροφλοξασίνη), η λήψη [ονομασία προϊόντος] αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο μυϊκής αδυναμίας και δυσκολιών στην αναπνοή.

Η λήψη [ονομασία προϊόντος] μέσω έγχυσης ταυτόχρονα με λήψη [ονομασία προϊόντος] μέσω εισπνοής μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών που διατρέχετε.

3. Πώς να <πάρετε><χρησιμοποιήσετε> το [ονομασία προϊόντος]

Σημείωση: Το υφιστάμενο φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθεί (εισαγωγή, αντικατάσταση ή διαγραφή κειμένου, κατά περίπτωση) για να αντικατοπτρίζει την παρακάτω διατύπωση. Μια παρουσίαση της δοσολογίας σε μορφή πίνακα θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτή.

Η συνήθης δόση για ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας 2 ετών ή μεγαλύτερα είναι 1 – 2 εκατομμύρια μονάδες δύο έως τρεις φορές την ημέρα (μέγιστο 6 εκατομμύρια μονάδες ανά ημέρα).

Η συνήθης δόση για παιδιά ηλικίας μικρότερης των 2 ετών είναι 0,5 – 1 εκατομμύριο μονάδες δύο φορές την ημέρα (μέγιστο 2 εκατομμύρια μονάδες ανά ημέρα).

Ο γιατρός ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας ανάλογα με τις καταστάσεις. Εάν παίρνετε επίσης άλλα εισπνεόμενα φάρμακα, ο γιατρός θα σας πει με ποια σειρά να τα παίρνετε.