

Prilog III

Izmjene odgovarajućih dijelova Sažetka opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku

Izmjene informacija o lijeku lijekova za injekciju ili infuziju koji sadrže KMN odobrene od strane CHMP-a

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.1 Terapijske indikacije

Napomena: Tekst u ovome dijelu potrebno je zamijeniti sljedećim:

[Naziv lijeka] je indiciran za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih odabranim aerobnim Gram-negativnim patogenima u odraslih osoba i djece, uključujući novorođenčad, kod kojih su mogućnosti liječenja ograničene (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Napomena: Tekst u ovome dijelu potrebno je zamijeniti sljedećim:

Pri određivanju doze i trajanja liječenja potrebno je uzeti u obzir težinu infekcije i klinički odgovor. Potrebno je pridržavati se smjernica za liječenje.

Doza se izražava u internacionalnim jedinicama (engl. *international units*, IU) kolistimetatnatrija (KMN). Na kraju ovoga dijela nalazi se i tablica za konverziju doze KMN-a izražene u IU u mg KMN-a, kao i u mg aktivnosti kolistinske baze (engl. *colistin base activity*, CBA).

Doziranje

Sljedeće preporuke za doziranje temelje se na ograničenim populacijskim farmakokinetičkim podacima prikupljenima u kritičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4):

Odrasli i adolescenti

Doza održavanja od 9 milijuna IU/dan podijeljena na 2-3 zasebne doze.

U kritičnih bolesnika potrebno je primijeniti udarnu dozu od 9 milijuna IU. Nije ustanovljen najprikladniji vremenski interval do prve doze održavanja.

Modeliranje pokazuje da bi u nekim slučajevima bolesnicima s dobrom bubrežnom funkcijom mogle biti potrebne udarna doza i doza održavanja i do 12 milijuna IU. Međutim, kliničko iskustvo s primjenom takvih doza je vrlo ograničeno, te sigurnost nije ustanovljena.

Udarna doza vrijedi za bolesnike s normalnom i one s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući bolesnike koji primaju nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije potrebno je prilagoditi dozu, ali su dostupni farmakokinetički podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vrlo ograničeni.

Sljedeće prilagodbe doze predlažu se kao smjernica.

Preporučuje se smanjiti dozu u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min:
Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

Klirens kreatinina (ml/min)	Dnevna doza
< 50-30	5,5-7,5 milijuna IU
<30-10	4,5-5,5 milijuna IU
<10	3,5 milijuna IU

Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Čini se da se kolistin može dijalizirati standardnom hemodijalizom i kontinuiranom veno-venskom hemo(dija)filtracijom (engl. *continuous venovenous haemo(dia)filtration*, CVVHF, CVVHDF). Dostupni su vrlo ograničeni podaci iz populacijskih farmakokinetičkih ispitivanja prikupljeni u vrlo malog broja bolesnika koji su primali nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije. Ne mogu se dati definitivne preporuke za doziranje. Mogu se razmotriti sljedeći režimi.

Hemodijaliza

Dani bez hemodijalize: 2,25 milijuna IU/dan (2,2-2,3 milijuna IU/dan).

Dani hemodijalize: doza od 3 milijuna IU/dan na dane kada se provodi hemodijaliza, koja se primjenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

CVVHF/ CVVHDF

Jednako kao i u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se doziranje triput na dan.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u tih bolesnika.

Starije osobe

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Podaci koji podupiru režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika vrlo su ograničeni. Pri odabiru doze potrebno je uzeti u obzir zrelost bubrega. Doza se mora temeljiti na tjelesnoj težini bez masnog tkiva.

Djeca tjelesne težine ≤ 40kg

Doza od 75 000-150 000 IU/kg/dan podijeljena na 3 zasebne doze.

U djece tjelesne težine veće od 40 kg potrebno je razmotriti primjenu preporuka za doziranje u odraslih.

U djece s cističnom fibrozom prijavljena je primjena doza od >150 000 IU/kg/dan.

Nema podataka o primjeni ni visini udarne doze u kritično bolesne djece.

Nisu uspostavljene preporuke za doziranje u djece s oštećenjem bubrežne funkcije.

Napomena: U Sažetak opisa svojstava lijeka potrebno je uključiti sljedeće preporuke za doziranje kod intratekalne i intraventrikularne primjene jer je sadašnja farmaceutska formulacija svih lijekova uključenih u ovaj postupak prikladna za te putove primjene (s obzirom na pH, odsutnost konzervansa i antioksidansa te volumen injekcije).

Intratekalna i intraventrikularna primjena

Na temelju ograničenih podataka, u odraslih se bolesnika preporučuju sljedeće doze:

Intraventrikularni put
125 000 IU/dan

Intratekalno primijenjene doze ne smiju biti veće od onih preporučenih za intraventrikularnu primjenu.

Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje kod intratekalne i intraventrikularne primjene u djece.

Način primjene

[Naziv lijeka] se primjenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30-60 minuta.

Kolistimetatnatrij se u vodenoj otopini hidrolizira u djelatnu tvar kolistin. Prilikom pripreme doze, osobito kada je potrebno kombinirati veći broj bočica, rekonstitucija potrebne doze mora se provesti strogom primjenom aseptične tehnike (vidjeti dio 6.6).

Tablica za konverziju doze:

U Europskoj uniji se doza kolistimetatnatrija (KMN) mora propisivati i primjenjivati isključivo u internacionalnim jedinicama (IU). Na označavanju lijeka navodi se broj IU po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze znalo je doći do zabune i medikacijskih pogrešaka. U SAD-u i drugim dijelovima svijeta doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Sljedeća tablica za konverziju služi samo za informaciju pa se navedene vrijednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

Tablica za konverziju doze KMN-a

Jačina		≈ masa KMN-a (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

* Nominalna jačina djelatne tvari = 12 500 IU/mg

Dio 4.3 Kontraindikacije

Napomena: Ako se navodi kontraindikacija u slučaju miastenije gravis, potrebno ju je obrisati i zamijeniti upozorenjem u dijelu 4.4., na način prikazan u nastavku.

Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Napomena: Tekst u ovome dijelu potrebno je izmijeniti u svim Sažecima opisa svojstava lijeka za lijekove kod kojih se KMN/kolistin primjenjuju intravenski tako da se uključe sljedeća upozorenja:

Kad god je to moguće, potrebno je razmotriti primjenu intravenskog kolistimetatnatrija istodobno s drugim antibakterijskim lijekom, uzimajući u obzir preostalu osjetljivost patogena koji se liječi(e). Budući da je prijavljen razvoj rezistencije na intravenski primijenjen kolistin, osobito kada se primjenjuje u monoterapiji, istodobnu primjenu s drugim antibakterijskim lijekom potrebno je razmotriti i radi sprječavanja razvoja rezistencije.

Ograničeni su klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti intravenske primjene kolistimetatnatrija. Preporučene doze u svim subpopulacijama isto se tako temelje na ograničenim podacima (kliničkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim podacima). Osobito su ograničeni podaci o sigurnosti primjene visokih doza (> 6 milijuna IU/dan) i primjene udarne doze, ali i za posebne populacije (bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije i pedijatrijsku populaciju). Kolistimetatnatrij je potrebno primjenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu djelotvorni ili primjereni.

Na početku liječenja i redovito za vrijeme njegova trajanja u svih bolesnika potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju. Dozu kolistimetatnatrija potrebno je prilagoditi sukladno klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s hipovolemijom ili bolesnika koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lijekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U nekim je ispitivanjima prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem liječenja. Korist dugotrajna liječenja potrebno je odvagovati u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u dojenčadi mladoj od 1 godine jer u toj dobnoj skupini bubrežna funkcija još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat učinak nezrele bubrežne i metaboličke funkcije na konverziju kolistimetatnatrija u kolistin.

U slučaju alergijske reakcije, mora se obustaviti liječenje kolistimetatnatrijem i moraju se uvesti odgovarajuće mjere.

Prijavljeno je da visoke koncentracije kolistimetatnatrija u serumu, koje bi mogle biti povezane s predoziranjem ili izostankom smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, dovode do neurotoksičnih učinaka poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice, nerazgovijetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, vidnih smetnji, konfuzije, psihoze i apneje. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja (vidjeti dio 4.9).

Poznato je da kolistimetatnatrij smanjuje presinaptičko otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnom spoju i stoga ga se u bolesnika s miastenijom gravis mora primjenjivati uz najveći oprez i samo ako je to posve neophodno.

Nakon intramuskularne primjene kolistimetatnatrija prijavljen je respiratorni arrest. Oštećenje bubrežne funkcije povećava vjerojatnost apneje i neuromuskularne blokade nakon primjene kolistimetatnatrija.

Kolistimetatnatrij se mora primjenjivati uz izniman oprez u bolesnika s porfirijom.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika te se mogu javiti i kod primjene kolistimetatnatrija. Njihova se težina može kretati u rasponu od blage do opasne po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene kolistimetatnatrija pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti obustavu liječenja i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Napomena: Ako je u Sažetaku opisa svojstava lijeka za vaš lijek uključena intratekalna primjena, u njega se mora uvrstiti i sljedeće:

Intravenski primijenjen kolistimetatnatrij ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj mjeri. Intratekalna ili intraventrikularna primjena kolistimetatnatrija u liječenju meningitisa nije sustavno istražena u kliničkim ispitivanjima te je podupiru samo prikazi slučajeva. Podaci koji podupiru doziranje vrlo su ograničeni. Najčešće primijećena nuspojava primjene KMN-a bio je aseptični meningitis (vidjeti dio 4.8).

Dio 4.5 Interakcija s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Napomena: *Tekst u ovome dijelu potrebno je izmijeniti u svim Sažecima opisa svojstava lijeka za lijekove koji uključuju intravensku primjenu KMN-a/kolistina, tako da se uvrste sljedeće tvrdnje:*

Potreban je izniman oprez kada se intravenski kolistimetatnatrij primjenjuje istodobno s potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lijekovima.

Potreban je oprez kod istodobne primjene s drugim formulacijama kolistimetnatrija jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Mehanizam konverzije kolistimetatnatrija u djelatnu tvar kolistin nije okarakteriziran. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, također je nepoznat. Niti kolistimetatnatrij niti kolistin u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nije inducirao aktivnost nijednog ispitanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se [Naziv lijeka] primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da inhibiraju ili induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove ili lijekovima koji su poznati supstrati za bubrežne prijenosnike, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije među tim lijekovima.

Zbog učinaka kolistina na otpuštanje acetilkolina, nedepolarizirajući mišićni relaksansi se u bolesnika koji primaju kolistimetatnatrij moraju primjenjivati uz oprez jer bi njihovi učinci mogli biti produljeni (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje kolistimetatnatrijem i makrolidima poput azitromicina i klaritromicina ili fluorokinolonima poput norfloksacina i ciprofloksacina mora se provoditi uz oprez u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.4).

Dio 5.1 Farmakodinamička svojstva

Napomena: *Tekst u ovome dijelu potrebno je izmijeniti u svim Sažecima opisa svojstava lijeka za lijekove koji uključuju intravensku primjenu KMN-a/kolistina, tako da se uvrste sljedeće tvrdnje:*

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemska primjenu, ostali antibakterijski lijekovi, polimiksini.

ATK oznaka: J01XB01

Mehanizam djelovanja

Kolistin je ciklički polipeptidni antibakterijski lijek koji pripada skupini polimiksina. Polimiksini djeluju tako da razaraju staničnu membranu, a fiziološki učinci koji pritom nastaju smrtonosni su za bakteriju. Polimiksini selektivno djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu vanjsku membranu

Rezistencija

Rezistentne bakterije karakterizira modifikacija fosfatnih skupina lipopolisaharida, čije mjesto zauzimaju etanolamin ili aminoarabinoza. Kod prirodno rezistentnih Gram-negativnih bakterija, kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, dolazi do potpune zamjene lipidnih fosfata etanolaminom ili aminoarabinozom.

Očekuje se križna rezistencija između kolistina (polimiksina E) i polimiksina B. Budući da se mehanizam djelovanja polimiksina razlikuje od onoga drugih antibakterijskih lijekova, ne očekuje se da će rezistencija na kolistin i polimiksin uzrokovana prethodno opisanim mehanizmom prouzročiti rezistenciju na druge skupine lijekova.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Prijavljeno je da polimiksini imaju o koncentraciji ovisan baktericidni učinak na osjetljive bakterije. Smatra se da je fAUC/MIK u korelaciji s kliničkom djelotvornošću.

Granične vrijednosti prema EUCAST-u

	osjetljiv (S)	rezistentan (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	S≤4	R>4 mg/l

^a Granične vrijednosti odnose se na dozu od 2-3 milijuna IU x 3. Može biti potrebna udarna doza (9 milijuna IU).

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati po geografskim regijama i vremenskim razdobljima pa je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi potrebno je potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka, barem u nekim vrstama infekcija, upitna.

Vrste koje su obično osjetljive
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
vrste roda <i>Klebsiella</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (prije <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inherentno rezistentni organizmi
<i>Burkholderia cepacia</i> i srodne vrste
vrste roda <i>Proteus</i>
vrste roda <i>Providencia</i>
vrste roda <i>Serratia</i>

Dio 5.2 Farmakokinetička svojstva

Napomena: Tekst u ovome dijelu potrebno je izmijeniti u svim Sažecima opisa svojstava lijeka za lijekove koji uključuju intravensku primjenu KMN-a/kolistina, tako da se uvrste sljedeće tvrdnje:

Informacije o farmakokinetici kolistimetatnatrija (KMN) i kolistina su ograničene. Ima naznaka da se farmakokinetika u kritičnih bolesnika razlikuje od one u bolesnika s manje teškim fiziološkim poremećajima te one u zdravih dobrovoljaca. Sljedeći se podaci temelje na ispitivanjima u kojima su se koncentracije KMN-a/kolistina u plazmi određivale tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC).

Nakon infuzije kolistimetatnatrija neaktivan predlijek pretvara se u aktivan kolistin. Pokazalo se da se vršne koncentracije kolistina u plazmi mogu dosegnuti i do 7 sati kasnije nakon primjene kolistimetatnatrija u kritičnih bolesnika.

Distribucija

Volumen distribucije kolistina u zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara izvanstaničnoj tekućini. Volumen distribucije značajno je povećan u kritičnih bolesnika. Vezivanje za proteine je umjereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali se u slučaju upale moždanih ovojnica povećava.

I KMN i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

Eliminacija

Procjenjuje se da se u zdravih ispitanika približno 30% kolistimetatnatrija pretvara u kolistin; njegov klirens ovisi o klirensu kreatinina, a kako se bubrežna funkcija smanjuje, veći udio KMN-a pretvara se u kolistin. U bolesnika s vrlo slabom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) opseg konverzije može dosegnuti čak 60 do 70%. KMN se pretežno eliminira kroz bubrege glomerularnom filtracijom. U zdravih ispitanika se 60% do 70% KMN-a izlučuje u neizmjenjenom obliku kroz mokraću unutar 24 sata.

Eliminacija aktivnoga kolistina nije u potpunosti okarakterizirana. Kolistin prolazi opsežnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima te se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrežima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može biti posljedica povećane konverzije KMN-a.

Prijavljeno je da poluvijek kolistina u zdravih ispitanika iznosi približno 3 sata, a u bolesnika s cističnom fibrozom približno 4 sata, uz ukupan klirens od približno 3 l/sat. Prijavljeno je i da se u kritičnih bolesnika poluvijek produljuje na približno 9-18 sati.

Uputa o lijeku

1. Što je [naziv lijeka] i za što se koristi

Napomena: Postojeću Uputu o lijeku potrebno je izmijeniti (prema potrebi potrebno je ubaciti, zamijeniti ili izbrisati tekst) tako da se uključi sljedeći tekst:

[Naziv lijeka] daje se injekcijom za liječenje nekih vrsta ozbiljnih infekcija koje uzrokuju određene bakterije. [Naziv lijeka] se primjenjuje kada drugi antibiotici nisu prikladni.

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> [naziv lijeka]

Napomena: Postojeću Uputu o lijeku potrebno je izmijeniti (prema potrebi potrebno je ubaciti, zamijeniti ili izbrisati tekst) tako da se uključi tekst u nastavku. Ako se navodi kontraindikacija u slučaju miastenije gravis, potrebno ju je obrisati i zamijeniti upozorenjem, na način prikazan u nastavku.

Nemojte <uzimati> <primjenjivati > [naziv lijeka]

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kolistimetatnatrij, kolistin ili druge polimiksine.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite [Naziv lijeka]

- ako imate ili ste imali bubrežne tegobe
- ako bolujete od miastenije gravis
- ako bolujete od porfirije

Potreban je poseban oprez kod primjene lijeka [Naziv lijeka] u nedonoščadi i novorođenčadi jer im bubrezi još nisu potpuno razvijeni.

Drugi lijekovi i [Naziv lijeka]

- lijekovi koji mogu utjecati na način na koji bubrezi rade. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom [Naziv lijeka] može povećati rizik od oštećenja bubrega.
- lijekovi koji mogu utjecati na živčani sustav. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom [Naziv lijeka] može povećati rizik od nuspojava u živčanom sustavu.
- lijekovi koji se zove mišićni relaksansi i koji se često koriste tijekom opće anestezije. [Naziv lijeka] može pojačati učinke tih lijekova. Ako ćete primiti opći anestetik, recite anesteziologu da uzimate [Naziv lijeka].

Ako bolujete od miastenije gravis, a uz to uzimate i druge antibiotike koji se zovu makrolidi (poput azitromicina, klaritromicina ili eritromicina) ili antibiotike koji se zovu fluorokinoloni (poput ofloksacina, norfloksacina i ciprofloksacina), uzimanje lijeka [Naziv lijeka] dodatno povećava rizik od mišićne slabosti i otežana disanja.

Istodobna primjena lijeka [Naziv lijeka] infuzijom i inhalacijom (udisanjem) može povećati rizik od nuspojava.

3. Kako <uzimati> <primjenjivati > [naziv lijeka]

Napomena: Postojeću Uputu o lijeku potrebno je izmijeniti (prema potrebi potrebno je ubaciti, zamijeniti ili izbrisati tekst) tako da se uključi tekst u nastavku. Tablični prikaz doziranja mogao bi biti prihvatljiv.

[Naziv lijeka] će Vam dati Vaš liječnik u obliku infuzije u venu tijekom 30-60 minuta.

Uobičajena dnevna doza u odraslih iznosi 9 milijuna jedinica, a primjenjuje se u dvije ili tri zasebne doze. Ako ste jako bolesni, na početku liječenja ćete jedanput primiti veću dozu od 9 milijuna jedinica.

U nekim slučajevima liječnik može odlučiti primijeniti veću dnevnu dozu - do najviše 12 milijuna jedinica.

Uobičajena dnevna doza u djece tjelesne težine do 40 kg iznosi 75 000 do 150 000 jedinica po kilogramu tjelesne težine, a primjenjuje se u tri zasebne doze.

U bolesnika s cističnom fibrozom ponekad se primjenjuju i više doze.

Djeca i odrasli s bubrežnim tegobama, uključujući one na dijalizi, obično primaju niže doze. Vaš će liječnik tijekom liječenja lijekom [Naziv lijeka] redovito nadzirati bubrežnu funkciju.

Izmjene informacija o lijeku lijekova koji sadrže KMN za otopinu za inhalaciju ili atomizator, odobrene od strane CHMP-a

Sažetak opisa svojstava lijeka

Napomena: Tekst u ovome dijelu potrebno je zamijeniti sljedećim:

Dio 4.1 Terapijske indikacije

[Naziv lijeka] je indiciran za liječenje kroničnih plućnih infekcija izazvanih uzročnikom *Pseudomonas aeruginosa* u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s cističnom fibrozom (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

Dio 4.2 Doziranje i način primjene

Napomena: Tekst u ovome dijelu potrebno je zamijeniti sljedećim:

Preporučuje se primjenjivati kolistimetatnatrij (KMN) pod nadzorom liječnika koji imaju odgovarajuće iskustvo s njegovom primjenom.

Doziranje

Doza se može prilagoditi ovisno o težini bolesti i kliničkom odgovoru.

Preporučeni raspon doza:

Primjena inhalacijom

Odrasli, adolescenti i djeca u dobi od ≥ 2 godine

1-2 milijuna IU dva do tri puta na dan (maks. 6 milijuna IU/dan)

Djeca u dobi od < 2 godine

0,5-1 milijuna IU dvaput na dan (maks. 2 milijuna IU/ dan)

Potrebno je pridržavati se relevantnih kliničkih smjernica o režimima liječenja, uključujući trajanje liječenja, periodičnost i istodobnu primjenu drugih antibakterijskih lijekova.

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze, ali se u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije preporučuje oprez (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Za inhalacijsku primjenu.

[*Mogu se uključiti informacije o prikladnom(im) atomizatoru(ima) i izlaznim karakteristikama uređaja*]

Kolistimetatnatrij se u vodenoj otopini hidrolizira u djelatnu tvar kolistin.

Za posebne mjere za zbrinjavanje i rukovanje rekonstituiranim otopinama vidjeti dio 6.6.

Ako se primjenjuju i druga liječenja, treba ih primjenjivati onim redoslijedom koji preporučiti liječnik.

Tablica za konverziju doze:

U Europskoj uniji se doza kolistimetatnatrija (KMN) mora propisivati i primjenjivati isključivo u internacionalnim jedinicama (IU). Na označavanju lijeka navodi se broj IU po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze znalo je doći do zabune i medikacijskih pogrešaka. U SAD-u i drugim dijelovima svijeta doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Sljedeća tablica za konverziju služi samo za informaciju pa se navedene vrijednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

Tablica za konverziju doze KMN-a

Jačina		≈ masa KMN-a (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

* Nominalna jačina djelatne tvari = 12 500 IU/mg

Uputa o lijeku

1. Što je [naziv lijeka] i za što se koristi

Napomena: Postojeću Uputu o lijeku potrebno je izmijeniti (prema potrebi potrebno je ubaciti, zamijeniti ili izbrisati tekst) tako da se uključi sljedeći tekst:

[Naziv lijeka] primjenjuje se inhalacijom (udisanjem) za liječenje kroničnih plućnih infekcija u bolesnika s cističnom fibrozom. [Naziv lijeka] se primjenjuje kada te infekcije uzrokuje određena bakterija koja se zove *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Što morate znati prije nego počnete <uzimati> <primjenjivati> [naziv lijeka]

Napomena: Postojeću Uputu o lijeku potrebno je izmijeniti (prema potrebi potrebno je ubaciti, zamijeniti ili izbrisati tekst) tako da se uključi tekst u nastavku. Ako se navodi kontraindikacija u slučaju miastenije gravis, potrebno ju je obrisati i zamijeniti upozorenjem, na način prikazan u nastavku.

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> [naziv lijeka]

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kolistimetatnatrij, kolistin ili druge polimiksine.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite [Naziv lijeka]

- ako imate ili ste imali bubrežne tegobe
- ako bolujete od miastenije gravis
- ako bolujete od porfirije
- ako bolujete od astme

Potreban je poseban oprez kod primjene lijeka [Naziv lijeka] u nedonoščadi i novorođenčadi jer im bubrezi još nisu potpuno razvijeni.

Drugi lijekovi i [Naziv lijeka]

- lijekovi koji mogu utjecati na način na koji bubrezi rade. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom [Naziv lijeka] može povećati rizik od oštećenja bubrega
- lijekovi koji mogu utjecati na živčani sustav. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom [Naziv lijeka] može povećati rizik od nuspojava u živčanom sustavu.
- lijekovi koji se zove mišićni relaksansi i koji se često koriste tijekom opće anestezije. [Naziv lijeka] može pojačati učinke tih lijekova. Ako ćete primiti opći anestetik, recite anesteziologu da uzimate [Naziv lijeka].

Ako bolujete od miastenije gravis, a uz to uzimate i druge antibiotike koji se zovu makrolidi (poput azitromicina, klaritromicina ili eritromicina) ili antibiotike koji se zovu fluorokinoloni (poput ofloksacina, norfloksacina i ciprofloksacina), uzimanje lijeka [Naziv lijeka] dodatno povećava rizik od mišićne slabosti i otežana disanja.

Istodobna primjena lijeka [Naziv lijeka] infuzijom i inhalacijom (udisanjem) može povećati rizik od nuspojava.

3. Kako <uzimati> <primjenjivati> [naziv lijeka]

Napomena: Postojeću Uputu o lijeku potrebno je izmijeniti (prema potrebi potrebno je ubaciti, zamijeniti ili izbrisati tekst) tako da se uključi tekst u nastavku. Tablični prikaz doziranja mogao bi biti prihvatljiv.

Uobičajena doza za odrasle, adolescente i djecu u dobi od 2 ili više godina iznosi 1-2 milijuna jedinica dva do tri puta na dan (maksimalno 6 milijuna jedinica na dan).

Uobičajena doza za djecu mlađu od 2 godine iznosi 0,5-1 milijun jedinica dvaput na dan (maksimalno 2 milijuna jedinica na dan).

Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu sukladno Vašoj situaciji. Ako uzimate i druge lijekove koji se primjenjuju inhalacijom, liječnik će Vam reći kojim ih redoslijedom morate uzimati.