

### **III priedas**

**Tam tikrų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio  
skyrių pakeitimai**

## **Informacijos apie injekcinių ar infuzinių preparatų, kurių sudėtyje yra kolistimetato natrio druskos (KMN), pakeitimai, patvirtinti Žmonėms skirtų vaistų komiteto (angl. CHMP)**

### **Preparato charakteristikų santrauka**

#### **4.1 skyrius. Terapinės indikacijos**

*Pastaba. Šio skyriaus formuluotę reikia pakeisti, toliau nurodyta formuluote.*

[Vaistinio preparato pavadinimas] skirtas suaugusiųjų ir vaikų, įskaitant naujagimius, sunkių infekcinių ligų, sukeltų tam tikrų aerobinių gramneigiamų sukėlėjų gydymui pacientams, kurių gydymo galimybės yra ribotos (žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

#### **4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas**

*Pastaba. Šio skyriaus formuluotę reikia pakeisti, toliau nurodyta formuluote.*

Vartojama dozė ir gydymo trukmė turi būti parenkama, atsižvelgiant į infekcinės ligos sunkumą ir klinikinę reakciją. Būtina laikytis gydymo gairių nurodymų.

Dozė yra išreiškiama kolistimetato natrio druskos (KMN) tarptautiniais vienetais (TV). Šio skyriaus pabaigoje pateikiama KMN dozės TV perskaičiavimo į KMN dozę miligramais bei kolistino bazės aktyvumą (KBA) lentelė.

##### Dozavimas

Toliau pateikiamos dozavimo rekomendacijos yra paremtos ribotais pacientų, kurių būklė yra kritinė, populiacijos farmakokinetikos duomenimis (žr. 4.4 skyrių).

##### Suaugusiesiems ir paaugliams

Palaikomoji paros dozė yra 9 milijonai TV, ji suvartojama per 2-3 kartus.

Pacientams, kurių būklė yra kritinė, reikia skirti įsotinamąją 9 milijonų TV dozę. Kokiam laikotarpiui praėjus geriausia pavartoti pirmąją palaikomąją dozę, nenustatyta.

Modelio tyrimo rezultatai rodo, kad tam tikrais atvejais pacientams, kurių inkstų funkcija yra gera, gali reikėti vartoti iki 12 milijonų TV įsotinamąją ir palaikomąją dozę. Vis dėlto, klinikinė tokių dozių vartojimo patirtis yra labai ribota ir tokio dozavimo saugumas nėra nustatytas.

Įsotinamąją dozę reikia vartoti, jei paciento inkstų funkcija yra normali arba yra inkstų funkcijos sutrikimas, įskaitant pacientus, kuriems taikoma pakeičiamoji inkstų terapija.

##### *Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Jei inkstų funkcija yra sutrikusi, dozę reikia koreguoti, tačiau duomenų apie farmakokinetiką pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme yra labai nedaug.

Toliau pateikiamos dozės keitimo rekomendacijos.

Jei kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., dozę rekomenduojama mažinti. Vaistinio preparato rekomenduojama vartoti du kartus per parą.

<b>Kreatinino klirensas (ml/min.)</b>	<b>Paros dozė</b>
< 50-30	5,5-7,5 MTV
< 30-10	4,5-5,5 MTV
< 10	3,5 MTV

MTV= milijonai TV

Pacientai, kurie gydomi hemodializėmis ir nuolatine hemo(dia)filtracija  
Nustatyta, kad kolistinas yra šalinamas iš kraujo įprastinės hemodializės ir nuolatinės veninės-veninės hemo(dia)filtracijos (NVVHF, NVVHDF) metu. Turima labai nedaug duomenų iš populiacijos farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvavo labai nedaug pacientų, kuriems buvo taikoma pakeičiamoji inkstų terapija. Tikslių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima. Galima apsvarstyti toliau pateikiamas dozavimo schemas.

#### Hemodializė

Dienos, kai hemodializė neatliekama: 2,25 MTV per parą (2,2-2,3 MTV per parą).

Dienos, kai hemodializė atliekama: 3 MTV per parą hemodializės dienomis po procedūros.

Vaistinio preparato rekomenduojama vartoti du kartus per parą.

#### NVVHF/NVVHDF

Vartojamos dozės, skiriamos pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Vaistinio preparato rekomenduojama vartoti tris kartus per parą.

#### *Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Duomenų apie pacientus, kurių kepenų funkcija sutrikusi, nėra. Tokiems pacientams kolistimetato natrio druskos rekomenduojama vartoti atsargiai.

#### *Senyviems pacientams*

Laikoma, kad senyviems pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Duomenų, paremiančių dozavimą vaikams, yra labai nedaug. Parenkant dozę, reikia atsižvelgti į inkstų subrendimą. Dozė turi būti apskaičiuota atsižvelgiant į liesą kūno masę.

Vaikai, sveriantys  $\leq 40$  kg

75 000-150 000 TV/kg/ parai padalyta į 3 dalis.

Daugiau kaip 40 kg sveriantiems vaikams reikia apsvarstyti suaugusiesiems rekomenduojamų dozių vartojimą.

Gauta pranešimų apie cistine fibroze sergančių vaikų gydymą  $> 150 000$  TV/kg kūno masės paros dozėmis.

Duomenų apie įsotinosios dozės vartojimą ar jos dydį gydant vaikus, kurių būklė yra kritinė, nėra.

Dozavimo rekomendacijų vaikams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, nėra.

***Pastaba. Toliau pateikiamos dozavimo į povoratinklinę ertmę ar į smegenų skilvelius rekomendacijos turi būti įtrauktos į PCS, nes visų procedūroje dalyvaujančių vaistinių preparatų farmacinės formos tinkamos vartoti šiais būdais (atsižvelgiant į pH, konservantų ir antioksidantų nebuvimą bei leidžiamo tirpalo tūrį).***

### *Vartojimas į povoratinklinę ertmę ir į smegenų skilvelius*

Remiantis ribotais duomenimis, suaugusiems rekomenduojama vartoti toliau išvardytas dozes.

Vartojimas į smegenų skilvelius

Vartojama 125 000 TV paros dozė.

Į povoratinklinę ertmę vartojamos dozės negali būti didesnės už dozes, rekomenduojamas vartoti į smegenų skilvelius.

Specifinių dozavimo rekomendacijų apie vartojimą į povoratinklinę ertmę ar smegenų skilvelius vaikams pateikti negalima.

### Vartojimo metodas

[Vaistinio preparato pavadinimas] lėtai suleidžiamas į veną per 30-60 minučių.

Kolistimetato natrio druska vandeniniuose tirpaluose hidrolizuojama į veikliąją medžiagą kolistiną. Dozei paruošti, ypač atveju, kai reikia kelių flakonų turinio, reikiamos dozės atskiedimas turi būti atliekamas, laikantis griežtos aseptikos (žr. 6.6 skyrių).

### **Dozės konvertavimo lentelė**

ES šalyse kolistimetato natrio druska (KMN) turi būti skiriama ir vartojama tik tarptautiniais vienetais (TV). Vaistinio preparato etiketėje nurodomas flakone esantis TV kiekis.

Dėl skirtingos dozių stiprumo išraiškos atsiranda painiava ir pasitaiko dozavimo klaidų. JAV ir kitose pasaulio šalyse dozė yra išreiškiama kolistino bazės aktyvumo miligramais (KBA mg).

Informacijai paruošta toliau pateikta konvertavimo lentelė. Joje nurodytas dozės reikia laikyti nominaliomis ir tik apytikrėmis.

### **KMN konvertavimo lentelė**

<b>Stiprumas</b>		<b>~ KMN masė (mg)*</b>
<b>TV</b>	<b>~ mg KBA</b>	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	300

\* Nominalus vaistinio preparato veikliosios medžiagos stiprumas = 12 500 TV/mg

### **4.3 skyrius. Kontraindikacijos**

**Pastaba.** Jei yra kontraindikacija „generalizuota miastenija“, ją reikia ištrinti ir pakeisti įspėjimu 4.4 skyriuje, kurio redakcija pateikiama toliau.

### **4.4 skyrius. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

**Pastaba.** Šio skyriaus įspėjimus reikia pakeisti visų į veną vartojamų KMN / kolistino preparatų PCS, nurodant toliau pateiktą formulotę.

Jei tik įmanoma, reikia apsvarstyti kolistimetato natrio druskos vartojimą į veną kartu su kitu antibakteriniu preparatu, atsižvelgiant į išliekantį ligos sukėlėjo (-ų) jautrumą. Kadangi gauta pranešimų apie pasireiškusį atsparumą intraveniniu būdu pavartotam kolistinui, ypač monoterapijos

atveju, siekiant išvengti atsparumo atsiradimo, taip pat reikia apsvarstyti vartojimą kartu su kitu antibakteriniu vaistiniu preparatu.

Klinikinių duomenų apie į veną leidžiamos kolistimetato natrio druskos veiksmingumą ir saugumą yra nedaug. Visoms subpopuliacijoms rekomenduojamos dozės yra vienodai paremtos ribotais duomenimis (klinikiniais ir farmakokinetiniais / farmakodinaminiais duomenimis). Ypač nedaug saugumo duomenų yra apie didelių (> 6 MTV per parą) dozių bei įsotinosios dozės vartojimą bei vartojimą specifinėms populiacijoms (pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, ir vaikų populiacijai). Kolistimetato natrio druskos galima vartoti tik tuo atveju, jei kitokie ir dažniau skiriami antibiotikai yra neveiksmingi arba netinkami.

Inkstų funkciją visiems pacientams reikia tirti pradėdant gydymą bei reguliariai gydymo metu. Kolistimetato natrio druskos dozę reikia koreguoti, atsižvelgiant į kreatinino klirensą (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems yra hipovolemija ar kurie vartoja kitokių nefrotoksinį poveikį sukelti galinčių vaistinių preparatų, yra didesnė kolistino sukeliama nefrotoksinio poveikio rizika (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Kai kurių tyrimų metu gauta duomenų apie nefrotoksinį poveikį, susijusį su bendrąja doze ir gydymo trukme. Reikia įvertinti ilgalaikio gydymo naudą ir galimą toksinio poveikio inkstams rizikos padidėjimą.

< 1 metų kūdikiams kolistimetato natrio druskos rekomenduojama vartoti atsargiai, kadangi tokio amžiaus pacientų inkstų funkcija dar nebūna visiškai subrendusi. Be to, nesubrendusios inkstų ir metabolinės funkcijų poveikis kolistimetato natrio druskos vartojimui kolistinu nėra žinomas.

Jei pasireiškia alerginė reakcija, reikia nutraukti gydymą kolistimetato natrio druska ir imtis tinkamų priemonių.

Gauta pranešimų, kad didelė kolistimetato natrio druskos koncentracija serume, kuri gali būti susijusi su perdozavimu ar dozės nesumažinimu inkstų funkcijos sutrikimo atveju, sukėlė neurotoksinį poveikį, pvz., veido paresteziją, raumenų silpnumą, galvos sukimąsi (*vertigo*), neaiškią kalbą, vazomotorinį nestabilumą, regos sutrikimą, sumišimą, psichozę ir apnėją. Būtina stebėti, ar neatsiranda apyburnio ir galūnių parestezijos, kadangi tai yra perdozavimo požymiai (žr. 4.9 skyrių).

Žinoma, kad kolistimetato natrio druska mažina presinapsinį acetilcholino išsiskyrimą nervo-raumens jungtyje, todėl generalizuota miastenija sergantiems pacientams šio vaistinio preparato būtina vartoti ypač atsargiai ir tik neabejotinai būtinu atveju.

Gauta pranešimų apie kvėpavimo sustojimą, pasireiškusį po kolistimetato natrio druskos suleidimo į raumenis. Inkstų funkcijos sutrikimo atveju apnėjos ir nervo-raumens jungties blokados atsiradimo po kolistimetato natrio druskos pavartojimo rizika padidėja.

Kolistimetato natrio druskos būtina ypač atsargiai vartoti pacientams, sergantiems porfirija.

Gauta pranešimų apie su antibiotikų vartojimu susijusį kolitą ir pseudomembraninį kolitą, pasireiškusį vartojant beveik visų antibakterinių preparatų, toks poveikis galimas ir vartojant kolistino. Sutrikimo sunkumas gali būti nuo lengvo iki pavojingo gyvybei. Jei pacientui gydymo kolistinu metu ar po jo pasireiškia viduriavimas, svarbu apsvarstyti minėtos diagnozės galimybę (žr. 4.8 skyrių). Reikia apsvarstyti gydymo nutraukimo ir specifinio gydymo nuo *Clostridium difficile* reikalingumą. Peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų vartoti negalima.

***Pastaba. Jei į vaistinio preparato PCS yra įtrauktas vartojimas į povoratinklinę ertmę, reikia įtraukti ir toliau pateikiamą informaciją.***

Į veną suleista KMN kliniškai reikšmingais kiekiais pro kraujo ir smegenų barjerą neprasisiskverbia. KMN vartojimas į povoratinklinę ertmę ir skilvelį meningitui gydyti klinikinių tyrimų metu sistemiškai nebuvo tirtas ir yra paremtas tik atvejų aprašymais. Dozavimą paremiančių duomenų yra labai nedaug. Nepageidaujamas poveikis, dažniausiai pastebėtas po vartojimo į centrinę nervų sistemą (CNS), buvo aseptinis meningitas (žr. 4.8 skyrių).

#### 4.5 skyrius. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

**Pastaba. Šio skyriaus išpėjimus reikia pakeisti visų į veną vartojamų KMN / kolistino preparatų PCS, nurodantį toliau pateiktą formulotę.**

Į veną vartojamo kolistimetato natrio druskos vartoti kartu su kitais nefrotoksinį ar neurotoksinį poveikį sukelti galinčiais vaistiniais preparatais būtina ypač atsargiai.

Tuo pat metu vartoti kitų kolistimetato natrio druskos formų būtina atsargiai, kadangi yra nedaug tokio gydymo patirties ir gali pasireikšti suminis toksinis poveikis.

*In-vivo* sąveikos tyrimų neatlikta. Kolistimetato natrio druskos virtimo veikliąja medžiaga kolistinu mechanizmas nėra apibūdintas. Be to, nėra duomenų apie kolistino klirenso mechanizmą, įskaitant išsiskyrimą per inkstus. Kolistimetato natrio druska ar kolistinas neveikė jokio tirtu P 450 (CYP) fermento (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ir 3A4/5) aktyvumo *in vitro* tyrimų su žmogaus hepatocitais metu.

Į galimą vaistinių preparatų sąveiką būtina atsižvelgti tuo atveju, jei [Vaistinio preparato pavadinimas] vartojamas kartu su vaistiniais preparatais, kurie slopina ar skatina vaistinių preparatų metabolizme dalyvaujančius fermentus arba kurie yra inkstų pernašos mechanizmų substratai.

Kadangi kolistinas veikia acetilcholino išsiskyrimą, kolistimetato natrio druskos vartojantiems pacientams nedepoliarizuojamųjų raumenis atpalaiduojančių vaistinių preparatų būtina vartoti ypač atsargiai, kadangi gali pailgėti jų poveikis (žr.4.4 skyrių).

Generalizuota miastenija sergančius pacientus gydyti kolistimetato natrio druska kartu su makrolidais, pvz., azitromicinu ir klaritromicinu, ar fluorochinolonais, pvz., norfloksacinu ir ciprofloksacinu, būtina atsargiai (žr.4.4 skyrių).

#### 5.1 skyrius. Farmakodinaminės savybės

**Pastaba. Šio skyriaus formulotes reikia pakeisti visų į veną vartojamų KMN / kolistino preparatų PCS, nurodant toliau pateiktą formulotę.**

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antibakteriniai preparatai, kiti antibakteriniai preparatai, polimiksinai.

ATC kodas – J01XB01.

Veikimo mechanizmas

Kolistinas yra ciklinis polipeptidinis antibakterinis preparatas, priklausantis polimiksinų grupei. Polimiksinai veikia pažeisdami ląstelių membraną, pasireiškiantis fiziologinis poveikis sukelia bakterijų žūtį. Polimiksinai selektyviai veikia aerobines gramneigiamas bakterijas, kurios turi hidrofobinę išorinę membraną.

Atsparumas

Atsparioms bakterijoms yra būdingos modifikuotos lipopolisacharido fosfatinė grupės, kurias pakeičia etanolaminas arba aminoarabinozė. Natūraliai atspariose gramneigiamose bakterijose, pvz., *Proteus mirabilis* ir *Burkholderia cepacia*, lipidų fosfatas yra visiškai pakeistas etanolaminu arba aminoarabinoze.

Yra tikėtinas kryžminis atsparumas tarp kolistino (polimiksino E) ir polimiksino B. Kadangi polimiksinų veikimo mechanizmas skiriasi nuo kitų antibakterinių preparatų veikimo mechanizmų, nesitikima, kad minėto mechanizmo sukeliamas atsparumas kolistinui ir polimiksinui sukeltų atsparumą kitoms vaistinių preparatų klasėms.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Nustatyta, kad polimiksinai sukelia nuo koncentracijos priklausomą baktericidinį poveikį jautrioms bakterijoms. Laikoma, kad fAUC / MSK koreliuoja su klinikiniu veiksmingumu.

### EUCAST ribinės reikšmės

	Jautrios (J)	Atsparios (A) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	J≤2	A>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	J≤2	A>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> padermės	J≤4	A>4 mg/L

<sup>a</sup> Jautrumo ribos taikomos vartojant 2-3 MTV tris kartus per parą. Gali reikėti vartoti įsotinanąją (9 MTV) dozę.

### Jautrumas

Tam tikrų rūšių įgyto atsparumo paplitimas gali priklausyti nuo geografinės vietovės ir laiko, todėl pageidautina gauti informaciją apie atsparius tos vietovės mikroorganizmus, ypač, jei reikia gydyti sunkią infekcinę ligą. Jeigu vietinis mikroorganizmų atsparumo paplitimas yra toks, kad preparato veiksmingumas, nors tik kai kurių infekcinių ligų atveju, yra abejotinas, reikia kreiptis patarimo į ekspertą.

<b>Paprastai jautrios rūšys</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> padermės
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Rūšys, kurių įgytas atsparumas gali kelti sunkumą</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anksčiau <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Natūraliai atsparūs mikroorganizmai</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> ir susijusios rūšys
<i>Proteus</i> padermės
<i>Providencia</i> padermės
<i>Serratia</i> padermės

### 5.2 skyrius. Farmakokinetinės savybės

**Pastaba.** Šio skyriaus formuluotes reikia pakeisti visų į veną vartojamų KMN / kolistino preparatų PCS, nurodant toliau pateiktą formulotę.

Informacijos apie kolistimetato natrio druskos (KMN) farmakokinetiką yra nedaug. Turima duomenų, kad farmakokinetika pacientų, kurių būklė yra kritinė, organizme, skiriasi nuo farmakokinetikos pacientų, kurių fiziologiniai sutrikimai yra ne tokie sunkūs, bei sveikų savanorių organizme. Toliau pateikiami duomenys yra paremti tyrimais, kurių metu KMN / kolistino koncentracija plazmoje buvo nustatinėjama efektyviosios skysčių chromatografijos metodu.

Po kolistimetato natrio druskos infuzijos neveiksmingas vaistas pirmtakas virsta veiksmingu kolistinu. Nustatyta, kad didžiausia kolistino koncentracija pacientų, kurių būklė yra kritinė, plazmoje po kolistimetato natrio druskos pavartojimo atsiranda iki 7 valandų vėliau.

#### Pasiskirstymas

Kolistino pasiskirstymo tūris sveikų žmonių organizme yra mažas ir maždaug atitinka užlaštelinės ertmės skysčio tūrį. Pacientų, kurių būklė yra kritinė, organizme pasiskirstymo tūris reikšmingai padidėja. Jungimosi prie baltymų mastas yra vidutinis ir didėjant koncentracijai mažėja. Jei nėra smegenų dangalų uždegimo, penetracija į smegenų skystį yra minimali, tačiau ji didėja, jei yra smegenų dangalų uždegimas.

Vartojant kliniškai reikšmingas dozes, ir KMN, ir kolistino farmakokinetika yra tiesinė.

#### Eliminacija

Nustatyta, kad maždaug 30 % kolistimetato natrio druskos sveikų žmonių organizme virsta kolistinu; jo klirensas priklauso nuo kreatinino klirenso ir, inkstų funkcijai blogėjant, kolistinu virsta didesnė KMN dalis. Pacientų, kurių inkstų funkcija labai bloga (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), organizme kolistinu gali virsti 60-70 % kolistimetato natrio druskos. KMN šalinama daugiausia per inkstus, vykstant glomerulų filtracijai. 60-70 % KMN iš sveikų žmonių organizmo išsiskiria su šlapimu nepakitusiu pavidalu per 24 valandas.

Veiklaus kolistino eliminacija nėra išsamiai apibūdinta. Kolistinas ekstensyviai reabsorbuojamas inkstų kanalėliuose ir gali būti šalinamas ne per inkstus arba vykstant metabolizmui inkstuose (galimas kaupimasis inkstuose). Jei yra inkstų funkcijos sutrikimas, kolistino klirensas sumažėja (tikriausiai dėl padidėjusio vartimo KMN).

Nustatyta, kad kolistino pusinės eliminacijos laikas sveikų žmonių ir cistine fibroze sergančių pacientų organizme yra atitinkamai maždaug 3 val. ir 4 val., bendrasis klirensas yra maždaug 3 l/val. Pacientų, kurių būklė yra kritinė, organizme pusinės eliminacijos laikas gali pailgėti iki maždaug 9-18 val.

#### Pakuotės lapelis

##### 1. Kas yra [Vaistinio preparato pavadinimas] ir kam jis vartojamas

***Pastaba. Esamas pakuotės lapelis turi būti redaguojamas: tekste daromi tinkami įterpimai, pakeitimai ar išbraukimai, atspindintys toliau pateiktą formuluotę.***

[Vaistinio preparato pavadinimas] vartojamas jo suleidžiant tam tikrų bakterijų sukeltų tam tikrų sunkių infekcinių ligų gydymui. [Vaistinio preparato pavadinimas] vartojama tada, kai kiti antibiotikai netinka.

##### 2. Kas žinotina prieš vartojant [Vaistinio preparato pavadinimas]

***Pastaba. Esamas pakuotės lapelis turi būti redaguojamas: tekste daromi tinkami įterpimai, pakeitimai ar išbraukimai, atspindintys toliau pateiktą redakciją. Jei nurodyta generalizuotos miastenijos kontraindikacija, ją reikia ištrinti, nes ją reikės keisti įspėjimu, kaip nurodyta toliau.***

#### [Vaistinio preparato pavadinimas] vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kolistimetato natrio druskai, kolistinui ar kitiems polimiksinams.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas]:

- jeigu yra ar anksčiau buvo inkstų sutrikimų;
- jeigu sergate generalizuota miastenija;
- jeigu sergate porfirija.

Neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams [Vaistinio preparato pavadinimas] būtina vartoti ypač atsargiai, kadangi jų inkstai būna dar nevisiškai išsivystę.

#### Kiti vaistai ir [Vaistinio preparato pavadinimas]

- vaistai, kurie gali paveikti Jūsų inkstų funkciją. Jei tokių vaistų vartojama tuo pat metu kaip ir [Vaistinio preparato pavadinimas], gali didėti inkstų pažeidimo rizika;
- vaistai, kurie gali veikti nervų sistemą. Jei tokių vaistų vartojama tuo pat metu kaip ir [Vaistinio preparato pavadinimas], gali didėti šalutinio poveikio nervų sistemai rizika;



- vaistai, vadinami raumenis atpalaiduojančiais vaistais, kurių dažnai vartojama bendrosios anestezijos metu. [Vaistinio preparato pavadinimas] gali stiprinti šių vaistų poveikį. Jei Jums bus sukeliama bendroji anestezija, pasakykite anesteziologui, kad vartojate [Vaistinio preparato pavadinimas].

Jeigu Jūs sergate generalizuota miastenija ir vartojate kitų antibiotikų, vadinamų makrolidais (pvz., azitromicino, klaritromicino ar eritromicino) arba fluorochinolonais (pvz., ofloksacino, norfloksacino ir ciprofloksacino), [Vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas dar labiau padidins raumenų silpnumo ir kvėpavimo pasunkėjimo pasireiškimo riziką.

Tuo pat metu vartojant infuzuojamo [Vaistinio preparato pavadinimas] ir įkvepiamo [Vaistinio preparato pavadinimas], gali didėti šalutinio poveikio atsiradimo rizika.

### **3. Kaip vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas]**

***Pastaba. Esamas pakuotės lapelis turi būti redaguojamas: tekste daromi tinkami įterpimai, pakeitimai ar išbraukimai, atspindintys toliau pateiktą redakciją. Dozavimas gali būti pateikiamas ir lentelėje.***

[Vaistinio preparato pavadinimas] gydytojas suleis į Jūsų veną per 30-60 minučių.

Įprastinė paros dozė suaugusiesiems yra 9 milijonai vienetų, ji suvartojama padalyta į dvi ar tris dozes. Jei Jūsų būklė yra gana sunki, gydymo pradžioje Jums bus infuzuojama didesnė kaip 9 milijonų vienetų dozė.

Tam tikrais atvejais Jūsų gydytojas gali nuspręsti skirti didesnę paros dozę (iki 12 milijonų vienetų).

Įprastinė paros dozė vaikams, sveriantiems iki 40 kg, yra 75 000-150 000 vienetų kilogramui kūno masės, ji suvartojama padalyta į tris dozes.

Kartais cistine fibroze sergantiems pacientams skiriamos didesnės dozės.

Vaikams ir suaugusiesiems, kuriems yra inkstų sutrikimų (įskaitant dializėmis gydomus pacientus), paprastai skiriamos mažesnės dozės.

Gydytojas reguliariai tirs Jūsų inkstų funkciją gydymo [Vaistinio preparato pavadinimas] metu.

**Informacijos apie įkvepiamųjų ar purškiamųjų preparatų, kurių sudėtyje yra KMN, pakeitimai, patvirtinti Žmonėms skirtų vaistų komiteto (angl. CHMP)**

**Preparato charakteristikų santrauka**

*Pastaba. Šio skyriaus formuluotes reikia pakeisti, toliau nurdyta formuluote.*

**4. skyrius. Terapinės indikacijos**

1. [Vaistinio preparato pavadinimas] skirtas gydyti lėtines *Pseudomonas aeruginosa* sukeltas plaučių infekcines ligas cistine fibroze sergantiems suaugusiesiems ir vaikams (žr. 5.1 skyrių).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

**4.2 skyrius. Dozavimas ir vartojimo metodas**

*Pastaba. Šio skyriaus formuluotę reikia pakeisti, toliau nurodyta formuluote.*

Rekomenduojama, kad kolistimetato natrio druskos (KMN) būtų vartojama prižiūrint gydytojui, turinčiam tinkamos šio vaistinio preparato vartojimo patirties.

Dozavimas

Dozę galima koreguoti atsižvelgiant į būklės sunkumą ir klinikinę reakciją.

Rekomenduojamos dozių ribos

*Vartojimas įkvepiant*

*Suaugusiesiems, paaugliams ir  $\geq 2$  metų vaikams*

1-2 milijonai tarptautinių vienetų (MTV) du ar tris kartus per parą (ne daugiau kaip 6 MTV per parą).

*< 2 metų vaikams*

0,5-1 MTV du kartus per parą (ne daugiau kaip 2 MTV per parą).

Būtina laikytis atitinkamų klinikinių gydymo schemų gairių reikalavimų, įskaitant susijusius su gydymo trukme, periodiškumu ir kitų antibakterinių vaistinių preparatų vartojimu tuo pat metu.

*Senyviems pacientams*

Laikoma, kad dozės koreguoti nereikia.

*Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi*

Laikoma, kad dozės koreguoti nereikia, tačiau pacientus, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rekomenduojama gydyti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

*Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi*

Laikoma, kad dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Skirtas įkvėpti.

[Galima įtraukti informaciją apie tinkamą (-us) purkštuvą (-us) ir išpurškimo savybes]

Kolistimetato natrio druska vandeniniuose tirpaluose hidrolizuojama į veikliąją medžiagą kolistiną.

Specialios atsargumo priemonės, susijusios su darbu su paruoštu tirpalu bei jo naikinimu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

Jei kartu taikomas gydymas ir kitais vaistiniais preparatais, jų vartojama gydytojo rekomenduota tvarka.

### Dozės konvertavimo lentelė

ES šalyse kolistimetato natrio druska (KMN) turi būti skiriama ir vartojama tik tarptautiniais vienetais (TV). Vaistinio preparato etiketėje nurodomas flakone esantis TV kiekis.

Dėl skirtingos dozių ir stiprumo išraiškos atsiranda painiava ir pasitaiko dozavimo klaidų. JAV ir kitose pasaulio šalyse dozė yra išreiškiama kolistino bazės aktyvumo miligramais (KBA mg).

Informacijai paruošta toliau pateikta konvertavimo lentelė. Joje nurodytas dozes reikia laikyti nominaliomis ir tik apytikrėmis.

### KMN konvertavimo lentelė

Stiprumas		~ KMN masė (mg)*
TV	~ mg KBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	33	80
4 500 000	150	360
9 000 000	720	720

\* Nominalus vaistinio preparato veikliosios medžiagos stiprumas = 12 500 TV/mg

### Pakuotės lapelis

#### 1. Kas yra [Vaistinio preparato pavadinimas] ir kam jis vartojamas

*Pastaba. Esamas pakuotės lapelis turi būti redaguojamas: tekste daromi tinkami įterpimai, pakeitimai ar išbraukimai, atspindintys toliau pateiktą redakciją.*

[Vaistinio preparato pavadinimas] vartojamas įkvepiant krūtinės ląstos lėtinės infekcinės ligos gydymui pacientams, sergantiems cistine fibroze. [Vaistinio preparato pavadinimas] vartojamas tada, kai tokią infekcinę ligą sukelia tam tikros bakterijos, vadinamos *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 2. Kas žinotina prieš vartojant [Vaistinio preparato pavadinimas]

*Pastaba. Esamas pakuotės lapelis turi būti redaguojamas: tekste daromi tinkami įterpimai, pakeitimai ar išbraukimai, atspindintys toliau pateiktą redakciją. Jei nurodyta generalizuotos miastenijos kontraindikacija, ją reikia ištrinti, nes ją reikės keisti įspėjimu, kaip nurodyta toliau.*

[Vaistinio preparato pavadinimas] vartoti negalima:

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kolistimetato natrio druskai, kolistinui ar kitokiems polimiksinams.

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas]:

- jeigu yra ar anksčiau buvo inkstų sutrikimų;
- jeigu sergate generalizuota miastenija;
- jeigu sergate porfirija;
- jeigu sergate astma.

Neišnešiotiems kūdikiams ir naujagimiams [Vaistinio preparato pavadinimas] būtina vartoti ypač atsargiai, kadangi jų inkstai būna dar nevisiškai išsivystę.

### **Kiti vaistai ir [Vaistinio preparato pavadinimas]**

- vaistai, kurie gali paveikti Jūsų inkstų funkciją. Jei tokių vaistų vartojama tuo pat metu kaip ir [Vaistinio preparato pavadinimas], gali didėti inkstų pažeidimo rizika;
- vaistai, kurie gali veikti nervų sistemą. Jei tokių vaistų vartojama tuo pat metu kaip ir [Vaistinio preparato pavadinimas], gali didėti šalutinio poveikio nervų sistemai rizika;
- vaistai, vadinami raumenis atpalaiduojančiais vaistais, kurių dažnai vartojama bendrosios anestezijos metu. [Vaistinio preparato pavadinimas] gali stiprinti šių vaistų poveikį. Jei Jums bus sukeliama bendroji anestezija, pasakykite anesteziologui, kad vartojate [Vaistinio preparato pavadinimas].

Jeigu Jūs sergate generalizuota miastenija ir vartojate kitų antibiotikų, vadinamų makrolidais (pvz., azitromicino, klaritromicino ar eritromicino) arba fluorochinolonais (pvz., ofloksacino, norfloksacino ir ciprofloksacino), [Vaistinio preparato pavadinimas] vartojimas dar labiau padidins raumenų silpnumo ir kvėpavimo pasunkėjimo pasireiškimo riziką.

Tuo pat metu vartojant infuzuojamo [Vaistinio preparato pavadinimas] ir įkvepiamo [Vaistinio preparato pavadinimas], gali didėti šalutinio poveikio atsiradimo rizika.

### **3. Kaip vartoti [Vaistinio preparato pavadinimas]**

***Pastaba. Ešamas pakuotės lapelis turi būti redaguojamas: tekste daromi tinkami įterpimai, pakeitimai ar išbraukimai, atspindintys toliau pateiktą redakciją. Dozavimas gali būti pateikiamas ir lentelėje.***

Įprastinė dozė suaugusiesiems, paaugliams ir  $\geq 2$  metų vaikams yra 1-2 milijonai TV du ar tris kartus per parą (ne daugiau kaip 6 milijonai vienetų per parą).

Įprastinė dozė  $< 2$  metų vaikams yra 0,5-1 milijonas TV du kartus per parą (ne daugiau kaip 2 milijonai vienetų per parą).

Atsižvelgdamas į aplinkybes, gydytojas gali nuspręsti keisti dozę. Jei vartojate ir kitokių įkvepiamųjų vaistų, gydytojas nuspręs, kokia tvarka juos vartoti.