

### **III pielikums**

**Grozījumi attiecīgajos zāļu aprakstu un lietošanas instrukciju apakšpunktos**

**Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) saskaņotās zāļu informācijas izmaiņas nātrija kolistimetātu (colistimethate sodium - CMS) saturošām zālēm injekcijām vai infūzijām**

**Zāļu apraksts**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

***Piezīme: Šī apakšpunkta formulējums jāaizstāj ar sekojošu formulējumu:***

[Zāļu nosaukums] ir indicēts pieaugušajiem un bērniem, tostarp jaundzimušajiem, gramnegatīvu aerobisko patogēnu izraisītu nopietnu infekciju ārstēšanai pacientiem ar ierobežotām ārstēšanas iespējām (skatīt 4.2., 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par antibakteriālo līdzekļu atbilstošu lietošanu.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

***Piezīme: Šī apakšpunkta formulējums jāaizstāj ar sekojošu formulējumu:***

Nosakot ievadāmo devu un ārstēšanas ilgumu, jāņem vērā infekcijas smagums, kā arī klīniskā atbildes reakcija. Jāievēro terapeitiskās vadlīnijas.

Deva ir izteikta nātrija kolistimetāta (CMS) starptautiskajās vienībās (SV). CMS devas pārrēķinu tabula no CMS SV uz CMS mg, kā arī uz kolistīna bāzes aktivitāti (CBA) mg ir iekļauta šī apakšpunkta nobeigumā.

**Devas**

Pamatojoties uz ierobežotiem populācijas farmakokinētikas datiem kritiski slimiem pacientiem ir izstrādāti sekojoši devu ieteikumi (skatīt 4.4. apakšpunktu):

***Pieaugušie un pusaudži***

Uzturošā deva ir 9 MSV dienā, sadalot 2-3 lietošanas reizēm.

Kritiski slimiem pacientiem jāievada piesātinošā deva 9 MSV.

Vīspiemērotākais laika intervāls līdz pirmajai uzturošajai devai nav noskaidrots.

Modelēšana liecina, ka pacientiem ar labu nieru darbību dažos gadījumos varētu būt nepieciešama piesātinošā un uzturošā deva līdz 12 MSV. Tomēr šādu devu lietošanas klīniskā pieredze ir ļoti ierobežota un drošums nav pierādīts.

Piesātinošā deva attiecas uz pacientiem ar normālu un pavājinātu nieru darbību, tostarp tādiem, kuri saņem nieru aizstājterapiju.

***Nieru darbības traucējumi***

Nieru darbības traucējumu gadījumā ir nepieciešama devas pielāgošana, tomēr pieejamie farmakokinētikas dati pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ir ļoti ierobežoti.

Var vadīties pēc sekojošiem devas pielāgošanas nosacījumiem.

Devas samazināšana ir ieteicama pacientiem ar kreatinīna klīrensu <50 ml/min:  
Ieteicama dienas devas dalīšana divās reizēs.

<b>Kreatinīna klīrenss (ml/min)</b>	<b>Dienas deva</b>
<50-30	5,5-7,5 MSV
<30-10	4,5-5,5 MSV
<10	3,5 MSV

MSV = miljons SV

Hemodialīze un nepārtraukta hemo(dia)filtrācija

Kolistīns, šķiet, dializējas, izmantojot tradicionālo venovenozo hemodialīzi (*conventional venovenous haemodialysis* - CVVHF) un nepārtraukto venovenozo hemo(dia)filtrāciju (*continuous venovenous haemo(dia)filtration* - CVVHDF). Ir pieejami ārkārtīgi ierobežoti populācijas farmakokinētikas (FK) pētījumu dati par ļoti nelielu nieru aizstājterapijas pacientu skaitu. Stingri devu ieteikumi nevar tikt sniegti. Var apsvērt sekojošu režīmu.

Hemodialīze

Dienās, kad neveic hemodialīzi (HD): 2,25 MSV dienā (2,2-2,3 MSV dienā)

HD dienās: 3 MSV dienā hemodialīzes dienās, ievadot pēc HD seansa.

Ieteicama dienas devas dalīšana divās reizēs.

CVVHF/CVVHDF

Tāpat kā pacientiem ar normālu nieru funkciju. Ieteicama dienas devas dalīšana trīs reizēs.

*Aknu darbības traucējumi*

Nav datu par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot nātrija kolistimetātu šādiem pacientiem.

*Gados vecāki cilvēki*

Tiek uzskatīts, ka devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru funkciju nav nepieciešama.

*Pediātriskā populācija*

Dati, kas pamato devu režīmu bērniem, ir ļoti ierobežoti. Izvēloties devu, jāņem vērā nieru attīstības stadija. Devas izvēlei jābalstās uz beztauku ķermeņa masu.

Bērni ar ķermeņa masu  $\leq 40$  kg

75 000 – 150 000 SV/kg dienā, sadalot 3 lietošanas reizēs.

Bērniem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 40 kg, jāapsver pieaugušajiem ieteikto devu lietošana.

Ir ziņots par devu  $>150\,000$  SV/kg dienā lietošanu bērniem ar cistisko fibrozi.

Nav pieejami dati par piesātinošās devas lietošanu vai lielumu kritiski slimiem bērniem.

Nav izstrādāti devu ieteikumi bērniem ar nieru darbības traucējumiem.

***Piezīme: Zāļu aprakstā jāiekļauj sekojoši devu ieteikumi intratekālai un intraventrikulārai ievadīšanai, jo visu šajā procedūrā iekļauto produktu zāļu forma ir piemērota šādiem ievadīšanas ceļiem (pamatojoties uz pH, konservantu un antioksidantu neesamību un injekcijas tilpumu).***

*Intratekāla un intraventrikulāra ievadīšana*

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, pieaugušajiem ieteicama sekojoša deva:

Intraventrikulāra ievadīšana

125 000 SV dienā

Intratekāli ievadāmās devas nedrīkst pārsniegt intraventrikulārai lietošanai ieteicamās.

Nevar sniegt īpašus devu ieteikumus bērniem intratekāli un intraventrikulārai ievadīšanai.

#### Lietošanas veids

[Zāļu nosaukums] ievada intravenozi lēnas infūzijas veidā 30 – 60 minūšu laikā.

Nātrija kolistimetāts tiek hidrolizēts par aktīvo vielu kolistīnu ūdens šķīdumā. Devas sagatavošanai, īpaši ja nepieciešama vairāku flakonu kombinācija, nepieciešamās devas izšķīdināšana jāveic, izmantojot stingru aseptisku tehniku (skatīt 6.6. apakšpunktu).

#### **Devas pārrēķinu tabula:**

Eiropas Savienībā (ES), nātrija kolistimetāta (CMS) deva ir jānozīmē un jāievada tikai starptautiskajās vienībās (SV). Zāļu marķējumā norāda SV skaitu vienā flakonā.

Attiecībā uz zāļu iedarbību ir notikusi sajaukšana un ārstniecības kļūdas atšķirīgas devu izteikšanas dēļ. ASV un citur pasaulē deva tiek izteikta kā kolistīna bāzes aktivitāte miligramos (mg CBA).

Informācijai ir sagatavota sekojoša pārrēķinu tabula, kur vērtības ir jāuzskata tikai par nominālām un aptuvenām.

#### **CMS pārrēķinu tabula**

Stiprums		≈ CMS masa (mg)*
SV	≈ CBA mg	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

\* Nominālais zāļu vielas stiprums = 12 500 SV/mg

#### **4.3. Kontrindikācijas**

**Piezīme:** *Jebkāda esošā kontrindikācija attiecībā uz myasthenia gravis jāsvīturo, aizstājot to ar brīdinājumu 4.4. apakšpunktā, kā norādīts turpmāk.*

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Piezīme:** *Visām zālēm intravenozai CMS/kolistīna ievadīšanai zāļu aprakstos šī apakšpunkta formulējums ir jāpārskata, iekļaujot sekojošus brīdinājumus:*

Iespēju robežās ir jāapsver nātrija kolistimetāta intravenoza ievadīšana vienlaikus ar citu antibakteriālu līdzekli, ņemot vērā ārstēšanas procesā saglabāto patogēnā(-o) ierosinātāja(-u) uzņēmību. Tā kā ir saņemti ziņojumi par rezistences attīstību pret intravenozi ievadītu kolistīnu, īpaši ja tas lietots monoterapijā, ievadīšana vienlaikus ar citu antibakteriālu līdzekli ir jāapsver arī ar nolūku novērst rezistences rašanos.

Klīniskie dati par intravenozi ievadīta nātrija kolistimetāta efektivitāti un drošumu ir ierobežoti. Ieteicamās devas visās apakšgrupās ir līdzīgi pamatotas ar ierobežotiem datiem (klīniskajiem un farmakokinētikas/farmakodinamikas datiem). Īpaši ierobežoti ir drošuma dati par lielu devu (>6 MSV dienā) un piesātinošās devas lietošanu, kā arī attiecībā uz īpašām grupām (pacienti ar nieru darbības traucējumiem un pediatriko populāciju). Nātrija kolistimetātu drīkst lietot vienīgi, ja citi, daudz biežāk

nozīmēti antibiotiskie līdzekļi nav efektīvi, vai arī nav lietderīgi.

Nieru darbības kontrole jāveic visiem pacientiem, ārstēšanas sākumā un regulāri ārstēšanas laikā. Nātrija kolistimetāta deva ir jāpielāgo atbilstoši kreatinīna klīrensam (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir hipovolēmija, vai arī tiem, kas saņem citus potenciāli nefrotoksiskus līdzekļus, ir paaugstināts kolistīna izraisītas nefrotoksicitātes risks (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Dažos pētījumos ir saņemti ziņojumi par nefrotoksicitātes saistību ar devu uzkrāšanos un ārstēšanas ilgumu. Ilgstošas ārstēšanas ieguvums ir jāsamēro ar iespējamu paaugstinātu nieru toksicitātes risku.

Ieteicams ievērot piesardzību, lietojot nātrija kolistimetātu zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam, jo šajā vecuma grupā nieru darbība nav pilnībā nobriedusi. Turklāt nieru un vielmaiņas nenobriedušas darbības ietekme uz nātrija kolistimetāta pārvēršanos par kolistīnu nav zināma.

Alerģiskas reakcijas gadījumā ārstēšana ar nātrija kolistimetātu ir jāpārtrauc un jāsāk attiecīgi uzturošie pasākumi.

Saņemti ziņojumi par nātrija kolistimetāta augstu koncentrāciju serumā, kas var būt saistīta ar pārdozēšanu vai neveiksmīgu devas samazināšanu pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, izraisot neirotoksisku iedarbību, tādu kā sejas parestēzija, muskuļu vājums, reibonis, neskaidra runa, vazomotora nestabilitāte, redzes traucējumi, apjukums, psihoze un apnoja. Jānodrošina uzraudzība attiecībā uz periorālu parestēziju un ekstremitāšu parestēziju, kas ir pārdozēšanas pazīmes (skatīt 4.9. apakšpunktu).

Zināms, ka nātrija kolistimetāts samazina acetilholīna presinaptisko atbrīvošanos neiromuskulārajos savienojumos, un pacientiem ar *myasthenia gravis* tas jālieto ar vislielāko piesardzību vienīgi galējas nepieciešamības gadījumā.

Saņemti ziņojumi par elpošanas apstāšanos pēc intramuskulāras nātrija kolistimetāta ievadīšanas. Pavājināta nieru funkcija palielina apnojas un neiromuskulārās blokādes attīstības iespējamību pēc nātrija kolistimetāta ievadīšanas.

Nātrija kolistimetāts ar īpašu piesardzību jālieto pacientiem ar porfīriju.

Gandrīz visu antibakteriālo līdzekļu lietošanas laikā ir saņemti ziņojumi par antibiotisko līdzekļu lietošanas izraisītu kolītu un pseidomembranozo kolītu, un tas var attīstīties arī nātrija kolistimetāta lietošanas gadījumā. Smaguma ziņā tie var būt no viegliem līdz dzīvībai bīstamiem. Ir svarīgi apsvērt šīs diagnozes iespējamību pacientiem, kuriem attīstās caureja nātrija kolistimetāta lietošanas laikā vai pēc tā lietošanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jāapsver terapijas pārtraukšana un pret *Clostridium difficile* specifiskas terapijas uzsākšana. Nedrīkst lietot zāles, kas nomāc peristaltiku.

***Piezīme: Ja zāļu aprakstā ir iekļauta intratekāla ievadīšana, tajā ir jāiekļauj arī sekojošu informāciju:***

Intravenozi ievadīts nātrija kolistimetāts nešķērso hematoencefālisko barjeru klīniski nozīmīgā apjomā. Intratekāla vai intraventrikulāra nātrija kolistimetāta ievadīšana meningīta ārstēšanai nav tikusi sistemātiski pētīta klīniskajos pētījumos un to pamato vienīgi gadījumu apraksti. Dati, kas pamato devas, ir ļoti ierobežoti. Visbiežāk novērotā CMS ievadīšanas blakusparādība bija aseptisks meningīts (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

***Piezīme: Šī apakšpunkta formulējums ir jāpārskata visos CMS/kolistīna zāļu aprakstos intravenozai ievadīšanai, iekļaujot sekojošus apgalvojumus:***

Intravenozi ievadāmā nātrija kolistimetāta vienlaikus lietošana ar citām zālēm, kas ir potenciāli nefrotoksiskas vai neirotoksiskas, jāveic ar lielu piesardzību.

Piesardzība jāievēro, lietojot to vienlaikus ar citām nātrija kolistimetāta zāļu formām, jo pieredze ir neliela un pastāv iespēja, ka toksicitāte var summēties.

Nav veikti *in vivo* mijiedarbības pētījumi. Nātrija kolistimetāta pārveidošanās mehānisms aktīvajā vielā kolistīnā nav raksturots. Kolistīna klirens, ieskaitot ietekmi uz nierēm, arī nav zināms. Nātrija kolistimetāts vai kolistīns neizraisīja nekādu P 450 (CYP) pārbaudīto enzīmu (CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 un 3A4/5) aktivitāti *in vitro* pētījumos ar cilvēka hepatocītiem.

Jāņem vērā iespējamā zāļu mijiedarbība, ievadot [Zāļu nosaukums] vienlaikus ar zālēm, kas nomāc vai inducē zāles metabolizējošos enzīmus, vai zālēm, par kurām zināms, ka tās ir substrāti nieru pārnēsējmehānismos.

Sakarā ar kolistīna ietekmi uz acetilholīna atbrīvošanos, nedepolarizējošie muskuļu relaksanti jālieto piesardzīgi pacientiem, kuri saņem nātrija kolistimetātu, jo to iedarbība var pagarināties (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienlaikus ārstēšana ar nātrija kolistimetātu un makrolīdiem, piemēram, azitromicīnu un klaritromicīnu, vai fluorhinoloniem, piemēram, norfloksacīnu un ciprofloksacīnu, pacientiem ar *myasthenia gravis* jāveic piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

**Piezīme: Šī apakšpunkta formulējums ir jāpārskata visos CMS/kolistīna zāļu aprakstos intravenozai ievadīšanai, iekļaujot sekojošus apgalvojumus:**

Farmakoterapeitiskā grupa: antibakteriālie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, citi antibakteriālie līdzekļi, polimiksīni.

ATĶ kods: J01XB01

Darbības mehānisms

Kolistīns ir ciklisko polipeptīdu grupas antibakteriāls līdzeklis, kas pieder pie polimiksīnu grupas. Polimiksīni darbojas, bojājot šūnu membrānu un izraisot fizioloģisku iedarbību, kas ir nāvējoša baktērijām. Polimiksīni iedarbojas selektīvi uz aerobajām gramnegatīvām baktērijām, kurām ir hidrofoba ārējā membrāna.

Rezistence

Rezistentām baktērijām raksturīga lipopolisaharīdu fosfāta grupu modifikācija, kas tiek aizvietotas ar etanolamīnu vai aminoarabinozi. Dabiski rezistentās gramnegatīvās baktērijās, piemēram, *Proteus mirabilis* un *Burkholderia cepacia*, lipīdu fosfāti tiek pilnīgi aizstāti ar etanolamīnu vai aminoarabinozi.

Sagaidāma krusteniskā rezistence starp kolistīnu (polimiksīnu E) un polimiksīnu B. Tā kā polimiksīnu darbības mehānisms atšķiras no citu antibakteriālo līdzekļu darbības mehānisma, rezistence pret kolistīnu un polimiksīnu, ko rada tikai minētais mehānisms, nav sagaidāma, ja ir rezistence pret citām zāļu grupām.

FK/FD attiecība

Ziņots par polimiksīnu no koncentrācijas atkarīgu baktericīdo iedarbību uz jutīgām baktērijām. Tiek uzskatīts, ka no zālēm brīvais laukums zem koncentrācijas-laika līknes (*free-drug area under the concentration-time curve – fAUC*)/minimālā inhibējošā koncentrācija (*minimum inhibitory concentration - MIC*) korelē ar klīnisko efektivitāti.

**Pretmikrobu jutības testēšanas Eiropas Komitejas (*The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST*) noteiktie jutības robežpunkti**

	Jūtīgs ( <i>susceptible</i> - S)	Rezistents (R) <sup>a</sup>
<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

<sup>a</sup> Robežpunkti attiecas uz devu 2-3 MSV x 3. Var būt nepieciešama piesātinošā deva (9 MSV).

### Jūtība

Iegūtās rezistences izplatība atsevišķām sugām var būt atšķirīga ģeogrāfiski un laikā un ir vēlams sniegt vietējo informāciju par rezistenci, īpaši ārstējot smagas infekcijas. Nepieciešamības gadījumā, kad vietējās rezistences izplatība ir tāda, ka līdzekļa lietderīgums vismaz dažu infekcijas veidu gadījumā ir apšaubāms, jākonsultējas ar ekspertu.

<b>Parasti jutīgas sugas</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Sugas, kuru iegūtā rezistence var kļūt problemātiska</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (iepriekš <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Raksturīgi rezistentie organismi</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> un radniecīgas sugas
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

**Piezīme: Šī apakšpunkta formulējums ir jāpārskata visos CMS/kolistīna zāļu aprakstos intravenozai ievadīšanai, iekļaujot sekojošus apgalvojumus:**

Informācija par nātrija kolistimetāta (CMS) un kolistīna farmakokinētiku ir ierobežota. Ir pazīmes, kas liecina, ka farmakokinētika kritiski slimiem pacientiem atšķiras no farmakokinētikas pacientiem ar mazāk smagiem fizioloģiskiem traucējumiem un veselīgiem brīvprātīgajiem. Šādi dati ir balstīti uz pētījumiem, izmantojot augstas izšķirtspējas šķidrums hromatogrāfiju (*high-performance liquid chromatography – HPLC*), lai noteiktu CMS/kolistīna koncentrāciju plazmā.

Pēc nātrija kolistimetāta infūzijas neaktīvā zāļu forma tiek pārvērsta par aktīvo kolistīnu. Pierādīts, ka maksimālā kolistīna koncentrācija plazmā tiek sasniegta ar kavēšanos līdz pat 7 stundām pēc nātrija kolistimetāta ievadīšanas kritiski slimiem pacientiem.

### Izkliede

Kolistīna izklijes tilpums veselām personām ir neliels un aptuveni atbilst ekstracelulārā šķidrums (*extracellular fluid - ECF*) tilpumam. Izklijes tilpums ir būtiski palielināts kritiski slimiem pacientiem. Olbaltumvielu saistīšana ir mērena un samazinās, pieaugot koncentrācijai. Nepastāvot meningeālam iekaisumam, nokļūšana galvas un muguras smadzeņu šķidrums (*cerebrospinal fluid – CSF*) ir minimāla, taču pieaug meningeāla iekaisuma gadījumā.

Gan CMS, gan kolistīns demonstrē lineāru FK klīniski nozīmīgu devu robežas.

## Eliminācija

Tiek lēsts, ka veselām personām aptuveni 30% nātrija kolistimetāta pārvēršas par kolistīnu, tā klīrenss ir atkarīgs no kreatinīna klīrensa un, pasliktinoties nieru darbībai, lielāka CMS daļa tiek pārvērsta par kolistīnu. Pacienti ar ļoti vāju nieru darbību (kreatinīna klīrenss <30 ml/min), pārvērsta apjoms varētu būt pat 60 - 70%. CMS tiek izvadīts galvenokārt caur nierēm glomerulārā filtrācijā. Veselām personām 60 - 70% CMS tiek izvadīti neizmainītā veidā ar urīnu 24 stundās.

Aktīvā kolistīna izvadīšana ir raksturota nepilnīgi. Notiek plaša kolistīna reabsorbija nieru kanāliņos, un tas var tikt izvadīts vai nu ekstrarenālā veidā, vai arī tiek pakļauts metabolismam nierēs un var uzkrāties nierēs. Kolistīna klīrenss ir samazināts nieru darbības traucējumu gadījumā, iespējams, palielinātas CMS pārveidošanās dēļ.

Ziņots, ka kolistīna pusperiods veselām personām un pacientiem ar cistisko fibrozi attiecīgi ir aptuveni 3 stundas un 4 stundas ar kopējo klīrensu aptuveni 3 l stundā. Ziņots, ka kritiski slimiem pacientiem eliminācijas pusperiods varētu pieaugt līdz aptuveni 9-18 stundām.

## **Lietošanas instrukcija**

### **1. Kas ir [Zāļu nosaukums] un kādam nolūkam tās lieto**

***Piezīme: esošā lietošanas instrukcija ir jāgroza (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu zemāk esošo formulējumu:***

[Zāļu nosaukums] tiek ievadīts injekcijas veidā, lai ārstētu dažus nopietnus infekciju veidus, ko izraisa noteiktas baktērijas.

[Zāļu nosaukums] lieto, kad citi antibiotiskie līdzekļi nav piemēroti.

### **2. Kas jāzina pirms [Zāļu nosaukums] lietošanas**

***Piezīme: esošā lietošanas instrukcija ir jāgroza (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu zemāk esošo formulējumu. Jebkāda esošā kontrindikācija attiecībā uz myasthenia gravis jāsvīturo, aizstājot to ar brīdinājumu, kā norādīts turpmāk.***

#### **Nelietojiet [Zāļu nosaukums] šādos gadījumos**

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret nātrija kolistimetātu, kolistīnu vai citiem polimiksīniem.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai pirms [Zāļu nosaukums] lietošanas

- Ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi.

- Ja Jums ir *myasthenia gravis*.

- Ja Jums ir porfīrija.

Lietojot [Zāļu nosaukums] priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušajiem, jāievēro īpaša piesardzība, jo viņu nierēs vēl nav pilnībā attīstījušās.

#### **Citas zāles un [Zāļu nosaukums]**

- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nieru darbību. Šādu zāļu lietošana vienlaikus ar [Zāļu nosaukums] var palielināt nieru bojājuma risku;

- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nervu sistēmu. Šādu zāļu lietošana vienlaikus ar [Zāļu nosaukums] var palielināt Jūsu nervu sistēmas blakusparādību risku;

- zāles, ko sauc par muskuļu relaksantiem, ko bieži izmanto vispārējās anestēzijas laikā. [Zāļu nosaukums] var pastiprināt šo zāļu iedarbību. Ja Jūs gatavo vispārējai narkozei, dariet zināmu Jūsu anesteziologam, ka Jūs lietojat [Zāļu nosaukums].



Ja Jūs ciešat no *myasthenia gravis* un lietojat arī citus antibiotiskos līdzekļus, ko sauc par makrolīdiem (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu vai eritromicīnu) vai antibiotiskos līdzekļus, ko sauc par fluorhinoloniem (piemēram, ofloksacīnu, norfloksacīnu un ciprofloksacīnu), [Zāļu nosaukums] lietošana vēl vairāk palielinās muskuļu vājuma un elpošanas grūtību risku.

Saņemot [Zāļu nosaukums] infūzijas veidā tajā pašā laikā, kad Jūs saņemat [Zāļu nosaukums] inhalāciju, var palielināties blakusparādību risks.

### 3. Kā lietot [Zāļu nosaukums]

***Piezīme: esošā lietošanas instrukcija ir jāgroza (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu zemāk esošo formulējumu. Piedāvātās devas tabulas veidā var uzskatīt par atbilstošām.***

[Zāļu nosaukums] Jums ievadīs Jūsu ārsts infūzijas veidā vēnā 30-60 minūtēs.

Parastā dienas deva pieaugušajiem ir 9 miljoni vienību, kas sadalīta divās vai trīs lietošanas reizēs. Ja Jūsu veselības stāvoklis ir slikts, Jums vienu reizi, uzsākot ārstēšanu, tiks lietota lielāka deva nekā 9 miljoni vienību.

Dažos gadījumos Jūsu ārsts var izlemt lietot lielāku dienas devu, pat līdz 12 miljoniem vienību.

Parastā dienas deva bērniem ar ķermeņa masu līdz 40 kg ir 75 000 - 150 000 vienību uz vienu kilogramu ķermeņa masas, sadalot to trīs lietošanas reizēs.

Lielākas devas dažkārt var lietot cistiskās fibrozes gadījumā.

Bērniem un pieaugušajiem ar nieru darbības traucējumiem, arī ja veic dialīzi, parasti tiek lietotas mazākas devas.

Jūsu ārsts pārbaudīs Jūsu nieru darbību regulāri, kamēr saņemat [Zāļu nosaukums].

**Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejā (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) saskaņotās informācijas izmaiņas nātrija kolistimetātu (colistimethate sodium - CMS) saturošām zālēm inhalācijai vai izsmidzināšanai**

**Zāļu apraksts**

*Piezīme: Št apakšpunkta formulējums jāaižstāj ar sekojošu formulējumu:*

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

[Zāļu nosaukums] ir indicēts *Pseudomonas aeruginosa* izraisītu hronisku plaušu infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem ar cistisko fibrozi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Jāņem vērā oficiālās vadlīnijas par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

**4.2. Devas un lietošanas veids**

*Piezīme: Št apakšpunkta formulējums jāaižstāj ar sekojošu formulējumu:*

Ieteicams nātrija kolistimetātu (CMS) lietot tādu ārstu uzraudzībā, kam ir atbilstoša pieredze šo zāļu lietošanā.

**Devas**

Devu var pielāgot atkarībā no stāvokļa smaguma un klīniskās atbildes reakcijas.

Ieteicamais devu diapazons:

*Lietošana ieelpojot*

*Pieaugušie, pusaudži un bērni no 2 gadu vecuma*

1-2 MSV divas līdz trīs reizes dienā (ne vairāk kā 6 MSV dienā)

*Bērni, kas jaunāki par 2 gadiem*

0,5-1 MSV divas reizes dienā (ne vairāk kā 2 MSV dienā)

Jāievēro attiecīgo klīniskās ārstēšanas shēmu, tostarp ārstēšanas ilguma, periodiskuma un citu antibakteriālo līdzekļu vienlaikus lietošanas vadlīnijas.

*Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu.

*Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu, tomēr ir jāievēro piesardzība pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Devas pielāgošana netiek uzskatīta par nepieciešamu.

**Lietošanas veids**

Inhalācijām.

[Var iekļaut informāciju par piemērotu(-iem) izsmidzinātāju(-iem) un raksturojumu]

Nātrija kolistimetāts tiek hidrolizēts par aktīvo vielu kolistīnu ūdens šķīdumā.

Par īpašiem norādījumiem atkritumu likvidēšanai un rīcību ar sagatavoto šķīdumu skatīt 6.6. apakšpunktu.

Ja tiek veikta vēl cita ārstēšana, tai jānotiek ārsta ieteiktajā kārtībā.

### Devu pārrēķinu tabula:

Eiropas Savienībā, nātrija kolistimetāta (CMS) deva ir jānozīmē un jāievada tikai starptautiskajās vienībās (SV). Zāļu marķējumā norāda SV skaitu vienā flakonā.

Attiecībā uz zāļu iedarbību ir notikušas sajaukšanas un ārstniecības kļūdas atšķirīgas devu izteikšanas dēļ. ASV un citur pasaulē deva tiek izteikta kā kolistīna bāzes aktivitāte miligramos (mg CBA).

Informācijai ir sagatavota sekojoša pārrēķinu tabula, kuras vērtības ir jāuzskata tikai par nominālām un aptuvenām.

**CMS pārrēķinu tabula**

Stipruma		≈ CMS masa (mg)*
SV	≈ CBA mg	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

\* Nominālais zāļu vielas iedarbības daudzums = 12 500 SV/mg

### Lietošanas instrukcija

#### 1. Kas ir [Zāļu nosaukums] un kādam nolūkam tās lieto

*Piezīme: esošā lietošanas instrukcija ir jāgroza (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu zemāk esošo formulējumu:*

[Zāļu nosaukums] tiek ievadīts inhalācijas veidā, lai ārstētu hroniskas krūšu kurvja infekcijas pacientiem ar cistisko fibrozi. [Zāļu nosaukums] lieto, ja šīs infekcijas ir izraisījusi īpaša baktērija, ko sauc par *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 2. Kas jāzina pirms [Zāļu nosaukums] lietošanas

*Piezīme: esošā lietošanas instrukcija ir jāgroza (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu zemāk esošo formulējumu. Jebkāda esošā kontrindikācija attiecībā uz *myasthenia gravis* jāsvītro, aizstājot to ar brīdinājumu, kā norādīts turpmāk.*

#### Nelietojiet [Zāles nosaukums] šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret nātrija kolistimetātu, kolistīnu vai citiem polimiksīniem.

#### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai pirms [Zāļu nosaukums] lietošanas

- Ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi.
- Ja Jums ir *myasthenia gravis*.
- Ja Jums ir porfīrija.
- Ja Jums ir astma.

Lietojot [Zāles nosaukums] priekšlaicīgi dzimušiem un jaundzimušajiem, jāievēro īpaša piesardzība, jo viņu nierēs vēl nav pilnībā attīstījušās.

### **Citas zāles un [Zāļu nosaukums]**

- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nieru funkciju. Šādu zāļu lietošana vienlaikus ar [Zāļu nosaukums] var palielināt nieru bojājuma risku;
- zāles, kas var ietekmēt Jūsu nervu sistēmu. Šādu zāļu lietošana vienlaikus ar [Zāļu nosaukums] var palielināt Jūsu nervu sistēmas blakusparādību risku;
- zāles, ko sauc par muskuļu relaksantiem, ko bieži izmanto vispārējās anestēzijas laikā. [Zāļu nosaukums] var pastiprināt šo zāļu iedarbību. Ja Jūs gatavo vispārējai narkozei, dariet zināmu Jūsu anesteziologam, ka Jūs lietojat [Zāļu nosaukums].

Ja jūs ciešat no *myasthenia gravis* un lietojat arī citus antibiotiskos līdzekļus, ko sauc makrolīdiem (piemēram, azitromicīnu, klaritromicīnu vai eritromicīnu) vai antibiotiskos līdzekļus, ko sauc par fluorhinoloniem (piemēram, ofloksacīnu, norfloksacīnu un ciprofloksacīnu), [Zāļu nosaukums] lietošana vēl vairāk palielinās muskuļu vājuma un elpošanas grūtību risku.

Ņemot [Zāļu nosaukums] infūzijas veidā tajā pašā laikā, kad Jūs Ņemat [Zāļu nosaukums] inhalāciju, var palielināties blakusparādību risks.

### **3. Kā lietot [Zāļu nosaukums]**

***Piezīme: esošā lietošanas instrukcija ir jāgroza (teksta ievietošana, aizstāšana vai dzēšana, kā nepieciešams), lai atspoguļotu zemāk esošo formulējumu. Piedāvātās devas tabulas veidā var uzskatīt par atbilstošām.***

Parastā deva pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ir 1-2 miljoni vienību divas līdz trīs reizes dienā (ne vairāk kā 6 miljoni vienību dienā).

Parastā deva bērniem, kas ir jaunāki par 2 gadiem ir 0,5-1 miljoni vienību divas reizes dienā (ne vairāk kā 2 miljoni vienību dienā).

Jūsu ārsts var izlemt pielāgot devu atkarībā no Jūsu stāvokļa. Ja Jūs lietojat arī citas inhalējamas zāles, Jūsu ārsts izstāstīs, kādā secībā tās lietot.