

III lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe teatavate osade muudatused

Inimravimite komitee poolt heakskiidetud muudatused naatriumkolistiinmetaati (NKM)-sisaldavate süste- või infusioonipreparaatide ravimiteabes

Ravimi omaduste kokkuvõte

Jaotis 4.1 Näidustused

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb asendada järgmise sõnastusega:

[Ravimipreparaadi nimetus] on näidustatud teatud aeroobsete gramnegatiivsete patogeenide poolt põhjustatud raskete nakkuste raviks piiratud ravivõimalustega täiskasvanutel ja lastel, sh vastsündinud (vt lõigud 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Jaotis 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb asendada järgmise sõnastusega:

Manustatava annuse määramisel ja ravi kestusel peab arvesse võtma infektsiooni raskust ning kliinilist ravivastust. Tuleb järgida ravijuhendeid.

Annus väljendatakse naatriumkolistiinmetaadi (NKM) rahvusvahelistes ühikutes (RÜ). NKMi teisendamise tabel RÜ-st mg-ks ning kolistiini baasaktiivsus (*colistin base activity*, CBA) mg-des on selle lõigu lõpus.

Annustamine

Järgmised annuse soovitused põhinevad raskes seisundis patsientide piiratud populatsiooni farmakokineetilistel andmetel (vt lõik 4.4):

Täiskasvanud ja noorukid

Säilitusannus 9 mRÜ/päevas jaotatud 2...3 annusena.

Raskes seisundis patsientidele tuleb manustada boolusannus 9 mRÜ. Esimese säilitusannuse kõige sobivamat ajalist intervalli ei ole kindlaks määratud.

Mudeldamine viitab sellele, et normaalse neerufunktsiooniga patsientidel võib mõningatel juhtudel olla vajalik kuni 12 mRÜ suuruseid boolus- ja säilitusannuseid. Kliinilised kogemused on selliste annuste puhul siiski väga piiratud ning ohutust ei ole kindlaks määratud.

Boolusannust kasutatakse normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ja kahjustatud neerufunktsiooni patsientidel, kes saavad neeruasendusravi.

Neerukahjustus

Annuse kohandamised neerukahjustusega patsientidel on vajalikud, kuid farmakokineetilised andmed neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel on väga piiratud.

Järgmised annuse kohandamised on soovituslikud.

Annuse vähendamist soovitatakse patsientidele, kelle kreatiniini kliirens on < 50 ml/min. Manustada soovitatakse kaks korda ööpäevas.

Kreatiniini kliirens (ml / min)	Päevane annus
< 50...30	5,5...7,5 mRÜ
<30...10	4,5...5,5 mRÜ

<10	3,5 mRÜ
-----	---------

mRÜ = miljon RÜ-d

Hemodialüüs ja pidev hemo(dia)filtratsioon

Kolistiin tundub olevat dialüüsitarv tavapärase hemodialüüsi ja pideva venovenoose hemo(dia)filtratsiooni teel (CVVHF, CVVHDF). Neeruasendusravi saavate patsientide väga väikese arvu populatsiooni farmakokineetilistest uuringutest on saadaval ülivähe andmeid. Kindlaid annuse soovitusi ei saa anda. Kaaluda võib järgmisi režiime.

Hemodialüüs

Hemodialüüsivabad päevad: 2,25 mRÜ/päevas (2,2...2,3 mRÜ/päevas).

Hemodialüüsi päevad: 3 mRÜ/päevas hemodialüüsi päevadel pärast hemodialüüsi seansi.

Manustada soovitatakse kaks korda ööpäevas.

CVVHF/CVVHDF

Nagu normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Manustada soovitatakse kolm korda ööpäevas.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Nende patsientide puhul on naatriumkolistiinmetaadi manustamisel olla ettevaatlik.

Eakad

Normaalse neerufunktsiooniga eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Laste annustamisrežiimi toetavad andmed on väga puudulikud. Annuse valimisel tuleb silmas pidada neerude arengut. Annus peaks põhinema kehakaalul.

Lapsed ≤ 40 kg

75 000...150 000 RÜ/kg/päevas jagatuna kolmeks annuseks.

Laste puhul, kelle kehamaas on üle 40 kg, võib kaaluda täiskasvanutele mõeldud annusesoovitusi.

Tsüstilise fibroosiga laste puhul on teatatud annuste kasutamisest > 150 000 RÜ/kg/päevas.

Andmed raskes seisundis lastel boolusannuse kasutamise või suurusjärgu kohta puuduvad.

Kahjustunud neerufunktsiooniga lastel annustamissoovitused puuduvad.

Märkus: intratekaalse ja intraventrikulaarse manustamise annustamissoovitused tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse, kuna kõikide sellesse protseduuri kaasatud preparaatide praegune ravimvorm sobib nende manustamisviiside jaoks (põhineb pH-l, säilitusainete ja antioksidantide puudumisel ja süstitaval kogusel).

Intratekaalne ja intraventrikulaarne manustamine

Täiskasvanutele soovitatud annus piiratud andmete:

Intraventrikulaarne manustamine

125 000 RÜ/päevas

Intratekaalselt manustatavad annused ei tohiks ületada intraventrikulaarseks kasutamiseks soovitatud annuseid.

Lastele intratekaalse ja intraventrikulaarse manustamisviisi kohta erilisi annusesoovitusi ei saa anda.

Manustamisviis

[Ravimpreparaadi nimetus] manustatakse intravenoosselt aeglase infusioonina 30...60 minuti jooksul.

Naatriumkolistiinmetaat hüdroliisub, muutudes toimeaineks kolistiiniks vesilahuses. Annuse ettevalmistamisel, eriti kui vaja on mitme viaali kombinatsiooni, tuleb vajaliku annuse valmistamisel kasutada rangelt aseptilist tehnikat (vt lõik 6.6).

Annuse teisendamise tabel:

Euroopa Liidus tuleb naatriumkolistiinmetaadi (NKM) annus määrata ja manustada ainult rahvusvahelistes ühikutes (RÜ). Preparaadi etiketile on märgitud RÜ-de arv viaalis.

Erinevalt väljendatud annuse tugevused on tekitanud segadust ja ravivigasid. Annus on USAs ja mujal maailmas väljendatud kolistiini baasaktiivsusega milligrammides (mg CBA).

Järgnev teisendamise tabel on informatiivne ja väärtuseid tuleb arvestada üksnes nominaalsete ja ligikaudsetena.

NKM-i teisendamise tabel

Tugevus		≈ NKM kogus (mg) *
RÜ	≈ 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

* Ravimi toimeaine nominaalne tugevus = 12 500 RÜ/mg

Jaotis 4.3 Vastunäidustused

Märkus: juhul kui seda esineb, tuleb kõik müasteenia vastunäidustused kustutada ja asendada hoiatusena lõiku 4.4, nagu allpool osutatud.

Jaotis 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb ravimi omaduste kokkuvõtete osas üle vaadata kõigi NKM/kolistiini intravenoosselt manustatavate preparaatide puhul, lisades järgmised hoiatused:

Intravenoosse naatriumkolistiinmetaadi manustamisel koos teise antibakteriaalse ravimiga tuleb olla võimaluse korral tähelepanelik, võttes arvesse ravitava(te) patogeeni(de) tundlikkust. Kuna teatatud on eriti just monoterapiast kasutada intravenoosse kolistiini korral resistentsuse tekkest, tuleb kaaluda ka koosmanustamist teise antibakteriaalse ravimiga, et ennetada resistentsuse teket.

Intravenoosse naatriumkolistiinmetaadi efektiivsuse ja ohutuse kohta on vähe kliinilisi andmeid. Soovitavad annused põhinevad võrdsest kõigis alamgruppides piiratud andmetel (kliinilised ja farmakokineetilised/farmakodünaamilised andmed). Eelkõige on vähe ohutusandmeid suurte annuste kasutamisel (> 6 mRÜ/päevas), boolusannuse kasutamisel ja erirühmade kohta (neerukahjustusega patsiendid ja lapsed). Naatriumkolistiinmetaati tuleb kasutada ainult siis, kui teised, sagedamini määratavad antibiootikumid ei toimi või ei ole asjakohased.

Kõikide patsientide neerufunktsiooni tuleb jälgida nii ravi alguses kui ka regulaarselt ravi ajal. Naatriumkolistiinmetaadi annus tuleb kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel on hüpovoleemia või kes saavad teisi potentsiaalselt nefrotoksilisi ravimeid, on kolistiinist põhjustatud nefrotoksilisuse risk suurem (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Mõnedes uuringutes on teatatud nefrotoksilisusest, mis oli seotud kumulatiivse annuse ja ravi kestusega. Pikema kestusega ravi kasu juures tuleb arvesse võtta potentsiaalselt suurenevat neerutoksilisuse riski.

Alla üheaastastele imikutele naatriumkolistiinmetaadi manustamisel on soovitatav olla ettevaatlik, kuna neerufunktsioon ei ole selles vanuserühmas täielikult välja kujunenud. Samuti ei ole teada väljakujunemata neeru- ja metaboolse funktsiooni mõju naatriumkolistiinmetaadi muutumisel kolistiiniks.

Allergilise reaktsiooni korral tuleb ravi naatriumkolistiinmetaadiga katkestada ja kasutada vajalikke meetmeid.

Naatriumkolistiinmetaadi kõrgete kontsentratsioonide puhul seerumis, mis võivad olla tingitud üleannustamisest või neerukahjustusega patsientidel annuse mittevähendamisest, on täheldatud

neurotoksilist toimet, nt näo paresteesia, lihasnõrkus, peapööritus, ebaselge kõne, vasomotoorne ebastabiilsus, nägemishäired, segasus, psühhos ja uneapnoe. Kui esineb ebamugavustunne kõhus ja paresteesiaid jäsemetes, mis on üleannustamise nähud, tuleb patsienti jälgida (vt lõik 4.9).

Naatriumkolistiinmetaat vähendab teadaolevalt atsetüülkoliini presünaptilist vabanemist neuromuskulaarsest sünapstist ja seda tuleb kasutada müasteeniat põdevatel patsientidel suurima ettevaatusega ja ainult äärmisel vajadusel.

Esinenud on hingamispeetust naatriumkolistiinmetaadi intramuskulaarsel manustamisel. Neerufunktsiooni kahjustus suurendab uneapnoe ja neuromuskulaarse blokaadi võimalust pärast naatriumkolistiinmetaadi manustamist.

Porfüüriat põdevatele patsientidele on soovitatav manustada naatriumkolistiinmetaati suurima ettevaatusega.

Peaaegu kõigi antibiootikumide puhul on teatatud antibiootikumidega seotud koliidist ja pseudomembranoosest koliidist ning naatriumkolistiinmetaat võib neid põhjustada. Raskuselt võib varieeruda kergest kuni eluohtlikuni. Oluline on kaaluda seda diagnoosi patsientidel, kellel tekib naatriumkolistiinmetaadi kasutamisel või pärast selle kasutamist diarröa (vt lõik 4.8). Kaaluda tuleks ravi katkestamist ja eriravi *Clostridium difficile* vastu. Ravimeid, mis inhibeerivad peristaltikat, ei tohi kasutada.

Märkus: kui intratekaalne manustamine on lisatud preparaadi ravimi omaduste kokkuvõttesse, tuleb lisada ka järgmine:

Intravenoosne naatriumkolistiinmetaat ei läbi hematoentsefaalset barjääri kliiniliselt olulisel määral. Meningiidi ravis ei ole naatriumkolistiinmetaadi intratekaalset või intraventrikulaarset manustamist süstemaatiliselt kliinilistes uuringutes süstemaatiliselt uuritud ja seda käsitlevad üksnes üksikjuhtumite aruanded. Annustamist toetavad andmed on väga piiratud. Kõige sagedamini esinev kõrvaltoime naatriumkolistiinmetaadi manustamisel oli aseptiline meningiit (vt lõik 4.8).

Jaotis 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte osas üle vaadata kõigi NKM/kolistiini intravenoosse manustamisega preparaatide puhul, lisades järgmised laused:

Naatriumkolistiinmetaadi intravenoosel manustamisel koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste või neurotoksiliste ravimitega, tuleb olla väga ettevaatlik.

Ettevaatlik peab olema naatriumkolistiinmetaadi teiste preparaatide kasutamisel, kuna kogemusi napib ja esineb summaarse toksilisuse võimalus.

Tehtud ei ole ühtegi *in vivo* uuringut koostoime kohta. Naatriumkolistiinmetaadi muutumise mehhanismi toimeaineks kolistiiniks ei ole kirjeldatud. Kolistiini kliirensi mehhanism, sh neerudes, ei ole samuti teada. Naatriumkolistiinmetaat ega kolistiin ei indutseerinud ühegi P 450 (CYP) testitava ensüümi (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 3A4/5) aktiivsust inimese hepatotsüütides *in vitro* uuringutes.

Silmas tuleb pidada ravim-ravimi koostoimeid, kui [Ravimpreparaadi nimetus] manustatakse koos ravimitega, mis teadaolevalt pärsvad või soodustavad ravimi metabolismis osalevaid ensüüme, või ravimitega, mis on teadaolevalt neerude transportmehhanismide substraadid.

Tulenevalt kolistiini toimest atsetüülkoliini vabanemisele tuleb mittedepolariseerivaid lihaslõõgasteid kasutada ettevaatusega patsientidel, kes saavad naatriumkolistiinmetaati, kuna nende toime võib kesta kauem (vt lõik 4.4).

Naatriumkolistiinmetaadi samaaegset kasutamist koos makroliidsete antibiootikumidega nagu asitromütsiin ja klaritromütsiin või fluorokinolonidega nagu norfloksatsiin ja tsiprofloksatsiin tuleb *myasthenia gravis*-ga patsientidel läbi viia ettevaatusega (vt lõik 4.4).

Jaotis 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes üle vaadata kõigi NKM/kolistiini intravenoosse manustamisega preparaatide puhul, lisades järgmised laused:

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, teised antibakteriaalsed ained, polümüksiinid.

ATC kood: J01XB01

Toimemehhanism

Kolistiin on tsükliline polüpeptiidne antibakteriaalne aine, mis kuulub polümüksiinide rühma. Polümüksiinid toimivad kahjustades raku membraani ja sellest tulenevad füsioloogilised toimed on bakteritele surmavad. Polümüksiinid on selektiivsed hüdrofoobse välismembraaniga aeroobse gramnegatiivsete bakterite suhtes.

Resistentsus

Resistentseid baktereid iseloomustavad modifitseeritud lipopolüsahhariidide fosfaatrühmad, mis on asendatud etanoolamiini või aminoarabinoosiga. Loomulikult resistentsetel gramnegatiivsetel bakteritel, näiteks *Proteus mirabilis* ja *Burkholderia cepacia*, asendatakse lipiidfosfaat täielikult etanoolamiini või aminoarabinoosiga.

Kolistiini (polümüksiin E) ja polümüksiin B vaheline ristresistentsus on tõenäoline. Kuna polümüksiinide toimemehhanism erineb teistest antibakteriaalsetest ainetest, ei ole oodata, et resistentsus kolistiinile ja polümüksiinile põhjustaks vaid eespool nimetatud mehhanismiga resistentsust ka teiste ravimiklasside vastu.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline toime

Polümüksiinide puhul on teatatud, et neil on kontsentratsioonist sõltuv bakteritsiidne toime tundlikele bakteritele. fAUC/MIC loetakse korreleeruvaks kliinilise efektiivsusega.

EUCAST-i murdepunktid

	Tundlik (T)	resistentne (R) ^a
<i>Acinetobakter</i>	T≤2	R>2 mg/l
<i>Enterobakterid</i>	T≤2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	T≤4	R>4 mg/l

^a Murdepunktid kehtivad annustes 2...3 mRÜ x 3. Vajalik võib olla boolusannus (9 mRÜ).

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse esinemine võib teatavate liikide puhul varieeruda geograafiliselt ja ajaliselt ning soovitatav on kohalik informatsioon resistentsuse kohta, eriti kui ravitakse raskeid infektsioone. Vajaduse korral tuleb küsida ekspertarvamust, kui kohaliku resistentsuse esinemine muudab toimeaine kasu vähemalt teatavate infektsioonide korral küsitavaks.

Tavaliselt tundlikud liigid
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Liigid, mille puhul võib omandatud resistentsus probleemseks osutuda
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (varem <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Loomupäraselt resistentsed organismid
<i>Burkholderia cepacia</i> ja seotud liigid
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

Jaotis 5.2 Farmakokineetilised omadused

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes üle vaadata kõigi NKM/kolistiini intravenoosselt manustatava preparaadi puhul, lisades järgmised laused:

Teave naatriumkolistiinmetaadi ja kolistiini farmakokineetika kohta on piiratud. On täheldatud, et raskes seisundis patsientidel erineb farmakokineetika patsientidest, kellel on kergem füsioloogiline häire ja tervetest vabatahtlikest. Järgmised andmed põhinevad uuringutel, kus kasutatakse HPLC-d, et määrata NKM/kolistiini plasmakontsentratsiooni.

Pärast naatriumkolistiinmetaadi infusiooni muudetakse inaktiivne eelravim aktiivseks kolistiiniks. Kolistiini maksimaalne plasmakontsentratsioon esineb viivitusega kuni 7 tundi pärast naatriumkolistiinmetaadi manustamist raskes seisundis patsientidele.

Jaotumine

Kolistiini jaotusruumala on tervetel inimestel madal ja vastab ligikaudu rakuvälisele vedelikule (ECF). Jaotusruumala on raskes seisundis patsientidel oluliselt suurem. Seondumine valkudega on mõõdukas ja väheneb suuremates kontsentratsioonides. Kui ei esine ajukelme põletikku, on tserebrospinaalvedeliku (CSF) läbimine minimaalne, kuid see suureneb ajukelme põletiku korral.

Nii NKM-I kui ka kolistiinil on lineaarne farmakokineetika kliiniliselt sõltuv annusevahemikust.

Eritumine

Arvatakse, et tervetel inimestel muundub ligikaudu 30% naatriumkolistiinmetaadist kolistiiniks, selle kliirens sõltub kreatiniini kliirensist ja neerufunktsioon languse korral muundatakse enamuse NKM-st kolistiiniks. Patsientidel, kellel on neerufunktsioon tugevalt langenud (kreatiniini kliirens <30 ml/min), võib muunduda kuni 60...70%. NKM eritub peamiselt neerude kaudu glomerulaarfiltratsiooni teel. Tervetel inimestel eritub 60% kuni 70% NMS-st muutumatul kujul uriiniga 24 tunni jooksul.

Aktiivse kolistiini eritumist ei ole täielikult kirjeldatud. Kolistiin imendub uuesti ulatuslikult neerutorukestes ja võib erituda kas ilma neere kaasamata või neerumetabolismi teel, mille tulemusel koguneb neerudes. Kolistiini kliirens väheneb neerukahjustuse korral NMSi võimaliku suurema muundumise tõttu.

Kolistiini poolväärtusaeg on nii tervetel kui ka tsüstilise fibroosiga patsientidel teatatud andmete põhjal ligikaudu 3 kuni 4 tundi, kogukliirens ligikaudu 3 l/h. Raskes seisundis patsientidel on teatatud poolväärtusaja pikenedusest ligikaudu 9 kuni 18 tundi.

Pakendi infoleht

1. Mis ravim on [ravimpreparaadi nimetus] ja milleks seda kasutatakse

Märkus: olemasolevat pakendi infolehte muudetakse (tekstis asendatakse või kustutatakse vajadusel), et kajastada allpool esitatud sõnastust:

[Ravimpreparaadi nimetus] manustatakse süstides, et ravida teatud bakterite poolt põhjustatud teatud tüüpi raskeid infektsioone. [Ravimpreparaadi nimetus] kasutatakse, kui teised antibiootikumid ei ole sobilikud.

2. Mida on vaja teada enne [Ravimpreparaadi nimetus] <võtmist> <kasutamist>

Märkus: olemasolevat pakendi infolehte muudetakse (tekstis asendatakse või kustutatakse vajadusel), et kajastada allpool esitatud sõnastust. Juhul kui seda esineb, tuleb kõik myasthenia gravise vastunäidustused kustutada ja asendada hoiatusega, nagu allpool osutatud.

Ärge <võtke> <kasutage> [Ravimpreparaadi nimetus]

- Kui olete naatriumkolistiinmetaadi, kolistiini või teiste polümüksiinide suhtes allergiline (ülitundlik).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [Ravimpreparaadi nimetus] kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- Kui teil on või on olnud neeruprobleeme.
- Kui te põete myasthenia gravis't

- Kui te põete porfüüriat

Enneaegsetel ja vastsündinud imikutel tuleb [Ravimpreparaadi nimetus] kasutada erilise ettevaatusega, kuna neerud ei ole veel täielikult välja arenenud.

Muud ravimid ja [Ravimpreparaadi nimetus]

- Ravimid, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. Võttes selliseid ravimeid samal ajal kui [Ravimpreparaadi nimetus], võib suureneda neerukahjustuse risk.
- Ravimid, mis võivad mõjutada teie närvisüsteemi. Võttes selliseid ravimeid samal ajal kui [Ravimpreparaadi nimetus], võib suureneda kõrvaltoimete risk närvisüsteemile
- Ravimid, mida nimetatakse lihaslõõgastiteks, mida kasutatakse sageli üldanesteesia ajal. [Ravimpreparaadi nimetus] võib suurendada nende ravimite toimeid. Kui teile tehakse üldnarkoosi, andke oma anestezioloogile teada, et te saate [Ravimpreparaadi nimetus]

Kui teil on müasteenia ja te võtate ka teisi makroliidideks nimetatavaid antibiootikume (nt asitromütsiini, klaritromütsiini või erütromütsiini) või fluorokinoloonideks nimetatavaid antibiootikume (näiteks ofloksatsiini, norfloksatsiini ja tsiprofloksatsiini), suurendab [Ravimpreparaadi nimetus] kasutamine veelgi lihaste nõrkuse ja hingamisraskuse riski.

[Ravimpreparaadi nimetus] ravi infusioonina ja samal ajal [Ravimpreparaadi nimetus] ravi inhalatsioonina, võib suurendada kõrvaltoimete riski.

3. Kuidas [Ravimpreparaadi nimetus] <võtta> <kasutada>

Märkus: olemasolevat pakendi infolehte muudetakse (tekstis asendatakse või kustutatakse vajadusel), et kajastada allpool esitatud sõnastust. Annustamise tabelisse esitlust võib pidada vastuvõetavaks.

[Ravimpreparaadi nimetus] määrab teile arst infusioonina veeni 30...60 minuti jooksul.

Tavaline ööpäevane annus on täiskasvanutel 9 miljonit ühikut, mis jagatakse kaheks või kolmeks annuseks. Kui te olete raskes seisundis, antakse teile kohe ravi alguses suurem annus 9 miljonit ühikut üks kord.

Mõningatel juhtudel võib arst otsustada anda suurema ööpäevase annuse kuni 12 miljonit ühikut.

Tavaline ööpäevane annus on lastel kehakaaluga kuni 40 kg 75 000....150 000 ühikut kehakaalu kilogrammi kohta ja jagatuna kolmeks annuseks.
Tsüstilise fibroosi korral antakse mõnikord suuremaid annuseid.

Neeruprobleemidega lapsed ja täiskasvanud, sh dialüüsravi saavad patsiendid, saavad tavaliselt väiksemaid annuseid.
Arst jälgib [Ravimpreparaadi nimetus] ravi ajal teie neerufunktsiooni regulaarselt.

Inimravimite komitee poolt heakskiidetud muudatused naatriumkolistiinmetaati (NKM)-sisaldavate inhalatsiooni- või nebuliseeritava lahuse preparaatide ravimiteabes

Ravimi omaduste kokkuvõte

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb asendada järgmise sõnastusega:

Jaotis 4.1 Näidustused

[Ravimpreparaadi nimetus] on näidustatud *Pseudomonas aeruginosa*’e poolt põhjustatud krooniliste kopsuinfektsioonide raviks tsüstilise fibroosiga täiskasvanutel ja lastel (vt lõik 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

Jaotis 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Märkus: selle lõigu sõnastus tuleb asendada järgmise sõnastusega:

Naatriumkolistiinmetaati (NKM) soovitatakse manustada arsti järelevalve all, kellel on asjakohane kogemus selle kasutamisel.

Annustamine

Annust võib kohandada, olenevalt seisundi raskusest ja kliinilisest vastusest.

Soovitatud annusevahemik:

Inhalatsioonina manustamine

Täiskasvanud, noorukid ja lapsed alla 2-aastased

1...2 mRÜ kaks kuni kolm korda päevas (maksimaalselt 6 mRÜ/päevas)

Alla 2-aastased lapsed

0,5...1 mRÜ kaks korda päevas (maksimaalselt 2 mRÜ/päevas)

Järgida tuleb raviskeemide vastavaid kliinilisi juhendeid, sealhulgas ravi kestust, sagedust ja teiste antibakteriaalsete ainete samaaegset manustamist.

Eakad

Annust ei ole vaja kohandada.

Neerukahjustus

Annust ei ole vaja kohandada, kuid neerukahjustusega patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Annust ei ole vaja kohandada.

Manustamisviis

Inhalatsioonina kasutamine.

[Lisada võib teabe sobiva(te) pulverisaatori(te) ja väljundomaduste kohta]

Naatriumkolistiinmetaat hüdrolüüsub, muutudes toimeaineks kolistiiniks vesilahuses.

Erihoiatusi valmistatud lahuste hävitamiseks ja käsitlemiseks vt lõik 6.6.

Kui saadakse teisi raviseid, tuleb neid võtta arsti soovitatud järjestuses.

Annuse teisendamise tabel:

Euroopa Liidus tuleb naatriumkolistiinmetaadi (NKM) annus määrata ja manustada ainult rahvusvahelistes ühikutes (RÜ). Preparaadi etiketile on märgitud RÜ-de arv viaalis.

Erinevalt väljendatud annuse tugevused on tekitanud segadust ja ravivigasid. Annus on USAs ja mujal maailmas väljendatud kolistiini baasaktiivsusega milligrammides (mg CBA).

Järgnev teisendamise tabel on informatiivne ja väärtuseid tuleb arvestada üksnes nominaalsete ja ligikaudsetena.

NKM-i teisendamise tabel

Tugevus		≈ NKM kogus (mg) *
RÜ	≈ 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

* Ravimi toimeaine nominaalne tugevus = 12 500 RÜ/mg

Pakendi infoleht

1. Mis ravim on [Ravimpreparaadi nimetus] ja milleks seda kasutatakse

Märkus: olemasolevat pakendi infolehte muudetakse (tekstis asendatakse või kustutatakse vajadusel), et kajastada allpool esitatud sõnastust:

[Ravimpreparaadi nimetus] manustatakse inhalatsioonina, et ravida kroonilisi rindkere infektsioone tsüstilise fibroosiga patsientidel. [Ravimpreparaadi nimetus] kasutatakse siis, kui neid infektsioone põhjustavad teatud bakterid *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Mida on vaja teada enne [Ravimpreparaadi nimetus] <võtmist> <kasutamist>

Märkus: olemasolevat pakendi infolehte muudetakse (tekstis asendatakse või kustutatakse vajadusel), et kajastada allpool esitatud sõnastust. Juhul kui seda esineb, tuleb kõik myasthenia gravis'e vastunäidustused kustutada ja asendada hoiatusega, nagu allpool osutatud.

Ärge <võtke> <kasutage> [Ravimpreparaadi nimetus]

- Kui oletenaatriumkolistiinmetaadi, kolistiini või teiste polümüksiinide suhtes allergiline (ülitundlik).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne [Ravimpreparaadi nimetus] kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- Kui teil on või on olnud neeruprobleeme.
- Kui te põete *myasthenia gravis*'t
- Kui te põete porfüüriat
- Kui te põete astmat.

Enneagsetel ja vastsündinud imikutel tuleb [Ravimpreparaadi nimetus] kasutada erilise ettevaatusega, kui neerud ei ole veel täielikult välja arenenud.

Muud ravimid ja [Ravimpreparaadi nimetus]

- Ravimid, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. Võttes selliseid ravimeid samal ajal kui [Ravimpreparaadi nimetus], võib suurened neerukahjustuse risk.
- Ravimid, mis võivad mõjutada teie närvisüsteemi. Võttes selliseid ravimeid samal ajal kui [Ravimpreparaadi nimetus], võib suurened kõrvaltoimete risk närvisüsteemile
- Ravimid, mida nimetatakse lihaslõõgastiteks, mida kasutatakse sageli üldanesteesia ajal. [Ravimpreparaadi nimetus] võib suurendada nende ravimite toimeid. Kui teile tehakse üldnarkoosi, andke oma anestezioloogile teada, et te saate [Ravimpreparaadi nimetus]

Kui teil on müasteenia ja te võtate ka teisi makroliidideks nimetatavaid antibiootikume (nt asitromütsiini, klaritromütsiini või erütromütsiini) või fluorokinolonideks nimetatavaid antibiootikume (näiteks ofloksatsiini, norfloksatsiini ja tsiprofloksatsiini), suurendab [Ravimpreparaadi nimetus] kasutamine veelgi lihaste nõrkuse ja hingamisraskuse riski.

Võttes [toote nimi] infusioonina, saades samal ajal [toote nimi] inhalatsioonina, võib suurendada kõrvaltoimete riski.

3. Kuidas [Ravimpreparaadi nimetus] <võtta> <kasutada>

Märkus: olemasolevat pakendi infolehte muudetakse (tekstis asendatakse või kustutatakse vajadusel), et kajastada allpool esitatud sõnastust. Annustamise tabelisse esitlust võib pidada vastuvõetavaks.

Tavaline annus täiskasvanutele, noorukitele ja alates kaheaastastele lastele on 1...2 miljonit ühikut kaks kuni kolm korda päevas (maksimaalselt 6 miljonit ühikut päevas).

Tavaline annus alla kaheaastastele lastele on 0,5...1 miljonit ühikut kaks korda päevas (maksimaalselt 2 miljonit ühikut päevas).

Teie arst võib otsustada annust kohandada olenevalt teie seisundist. Kui te võtate teisi inhaleeritavaid ravimeid, ütleb teie arst teile, millises järjekorras peate neid võtma.