

Liite III

Muutokset valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteiden asianmukaisiin kohtiin

Ihmislääkekomitean hyväksymät muutokset injektio- tai infuusiokäyttöön tarkoitettujen kolistimetaattinatriumia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

Huom. Tämän kohdan sanamuoto pitää korvata seuraavalla sanamuodolla:

[Tuotenimi] on tarkoitettu aikuisten ja lasten, myös vastasyntyneiden, vakavien, tiettyjen aerobisten gramnegatiivisten patogeenien aiheuttamien infektioiden hoitoon potilaille, joilla muita hoitovaihtoehtoja on vähän (ks. kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1).

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

Kohta 4.2 Annostus ja antotapa

Huom. Tämän kohdan sanamuoto pitää korvata seuraavalla sanamuodolla:

Määritettäessä hoitoannosta ja hoidon kestoa pitää huomioida infektion vaikeusaste ja potilaan kliininen hoitovaste. Hoitoa koskevia kliinisiä ohjeistoja pitää noudattaa.

Annos ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU) kolistimetaattinatriumia (CMS). Tämän kohdan lopussa olevassa muuntotaulukossa esitetään kolistimetaattinatriumin IU-määrien muunto milligrammoiksi kolistimetaattinatriumia sekä milligrammoiksi kolistiinin perusaktiivisuutta (CBA).

Annostus

Seuraavat annossuositukset perustuvat vähäisiin populaatiofarmakokineettisiin tietoihin kriittisesti sairaista potilaista (ks. kohta 4.4):

Aikuiset ja nuoret

Ylläpitoannos 9 milj. IU/vrk jaettuna 2–3 annokseen.

Kriittisesti sairaille potilaille annetaan 9 milj. IU:n aloitusannos.

Sopivinta aikaväliä ensimmäisen ylläpitoannoksen antamiseen ei ole varmistettu.

Mallinnus osoittaa, että enintään 12 milj. IU:n suuruiset aloitus- ja ylläpitoannokset saattavat joissakin tapauksissa olla tarpeen potilaille, joiden munuaistoiminta on hyvä. Kliinistä kokemusta tällaisista annoksista on kuitenkin erittäin vähän, eikä turvallisuutta ole varmistettu.

Aloitusannos annetaan potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali tai heikentynyt, mukaan lukien potilaat, jotka saavat munuaiskorvaushoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta edellyttää annosmuutoksia, mutta farmakokineettisiä tietoja munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista on hyvin vähän.

Seuraavat suositukset annoksen säätämiseksi ovat ohjeellisia.

Annoksen pienentämistä suositellaan potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min:

Vuorokausiannoksen jakamista kahteen annokseen suositellaan.

Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Vuorokausiannos
<50–30	5,5–7,5 milj. IU
<30–10	4,5–5,5 milj. IU
<10	3,5 milj. IU

Milj. IU = miljoona kansainvälistä yksikköä

Hemodialyysi ja jatkuva hemo(dia)filtraatio

Kolastiini näyttää olevan dialysoitavissa tavallisen hemodialyysin ja jatkuvan venovenooosisen hemo(dia)filtraation keinoin (CVVHF, CVVHDF). Populaatiofarmakokineettisistä tutkimuksista saatuja tietoja on erittäin vähän hyvin pienestä määrästä munuaiskorvaushoitoa saavia potilaita. Tarkkoja annossuosituksia ei voida antaa. Seuraavia annostusohjeita voidaan harkita.

Hemodialyysi

Päivät, jolloin hemodialyysia ei anneta: 2,25 milj. IU/vrk (2,2–2,3 milj. IU/vrk).
Hemodialyysipäivät: 3 milj. IU/vrk hemodialyysipäivinä, hemodialyysin jälkeen.
Vuorokausiannoksen jakamista kahteen annokseen suositellaan.

Jatkuva venovenooosinen hemo(dia)filtraatio (CVVHF/CVVHDF)

Kuten potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali. Vuorokausiannoksen jakamista kolmeen annokseen suositellaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja. Kolistimetatnatriumin antamisessa tällaisille potilaille pitää noudattaa varovaisuutta.

Iäkkäät potilaat

Annosmuutokset eivät ole tarpeen iäkkäille potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden annostusohjeita tukevat tiedot ovat hyvin vähäiset. Annosta valittaessa pitää ottaa huomioon munuaisten kehittyneisyys. Annoksen laskemisen perusteena on käytettävä rasvatonta ruumiinpainoa.

Lapset ≤40 kg

75 000–150 000 IU/kg/vrk jaettuna 3 annokseen.

Lapsille, joiden paino on yli 40 kg, on harkittava aikuisten annossuositusta.

Annosten, jotka ovat yli 150 000 IU/kg/vrk, käytöstä kystistä fibroosia sairastaville lapsille on ilmoitettu.

Aloituseräannoksen käytöstä tai sen suuruudesta kriittisesti sairaille lapsille ei ole tietoa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole määritetty annossuosituksia.

Huom. Valmisteyhteenvedon on sisällettävä seuraavat intratekaalisen ja intraventrikulaarisen annostuksen suositukset, sillä kaikkien tähän menettelyyn kuuluvien valmisteiden tämänhetkinen farmaseuttinen koostumus soveltuu näihin antoreitteihin (pH-tason, säilöntäaineiden ja antioksidanttien puuttumisen ja injektiovoilyymien perusteella).

Intratekaalinen ja intraventrikulaarinen antotapa

Vähäisten tietojen perusteella aikuisille suositellaan seuraavaa annostusta:

Intraventrikulaarinen antoreitti
125 000 IU/vrk

Intratekaalisesti annetut annokset eivät saa olla intraventrikulaariseen käyttöön suositeltuja annoksia suurempia.

Lapsille ei voida antaa erityistä annossuositusta intratekaalista tai intraventrikulaarista antoreittiä varten.

Antotapa

[Tuotenimi] annetaan laskimoon hitaana infuusiona 30–60 minuutin kuluessa.

Kolistimetaattinatrium hydrolysoituu vesiliuoksessa vaikuttavaksi aineeksi, kolistiiniksi. Lääkevalmiste on valmistettava käyttövalmiiksi ehdottoman aseptista menettelyä noudattaen etenkin tilanteissa, joissa tarvitaan useita lääkepulloja (ks. kohta 6.6).

Annoksen muuntotaulukko:

EU:ssa kolistimetaattinatriumin (CMS) annos on määrättävä ja annettava yksinomaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). Tuotteen myyntipäällyksmerkinnässä ilmoitetaan injektiopullon sisältämä IU-määrä.

Sekaannuksia ja lääkintävirheitä on esiintynyt annosvahvuuden erilaisten ilmaisutapojen vuoksi. Annos ilmoitetaan Yhdysvalloissa ja muualla maailmassa milligrammoina kolistiinin perusaktiivisuutta (mg CBA).

Seuraava muuntotaulukko on laadittu vain tiedoksi, ja siinä ilmoitetut arvot ovat suuntaa-antavia nimellisarvoja.

CMS-muuntotaulukko

Vahvuus		≈ CMS-massa (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

* Lääkeaineen nimellisvahvuus = 12 500 IU/mg

Kohta 4.3 Vasta-aiheet

Huom. Jos lääkeaineen vasta-aiheeksi on ilmoitettu *myasthenia gravis*, se on poistettava ja korvattava alla esitetyllä kohdan 4.4 varoituksella.

Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huom. Tämän kohdan sanamuoto pitää muuttaa kaikkien laskimoon annettavien CMS-/kolistiinivalmisteiden valmisteyhteenvedoissa siten, että se sisältää seuraavat varoitukset:

Laskimoon annettavan kolistimetaattinatriumin antamista samanaikaisesti toisen antibakteerisen aineen kanssa pitää harkita aina kun mahdollista ottaen huomioon hoidettavan patogeenin tai hoidettavien patogeenien jäljellä oleva herkkyys. Koska resistenssin kehittymistä laskimonsisäisesti annettavalle kolistiinille on raportoitu erityisesti yksilälääkehoidossa, toisen antibakteerisen aineen samanaikaista antoa on harkittava, jotta resistenssin kehittyminen voidaan estää.

Laskimoon annettavan kolistimetaattinatriumin tehosta ja turvallisuudesta on vain vähän tutkimustietoa. Suositellut annostukset kaikissa potilasryhmissä perustuvat nekin vähäisiin tutkimustietoihin (kliiniset ja farmakokineettiset/farmakodynaamiset tiedot). Turvallisuustiedot ovat niukat erityisesti suurten annosten (>6 milj. IU/vrk) käytöstä ja aloitusannoksen käytöstä sekä erityisryhmistä (munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat ja pediatriiset potilaat). Kolistimetaattinatriumia tulee käyttää vain silloin, kun muut, yleisemmin määrätty antibiootit eivät tehoa tai eivät sovellu käyttöön.

Kaikkien potilaiden munuaistoimintaa on seurattava hoidon aluksi ja säännöllisesti hoidon aikana. Kolistimetaattinatriumin annostusta on muutettava kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. kohta 4.2). Kolistiini lisää hypovolemisten potilaiden ja muita mahdollisesti nefrotoksisia lääkkeitä saavien potilaiden munuaistoksisuuden riskiä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Munuaistoksisuuden on joissakin tutkimuksissa raportoitu liittyvän kumulatiiviseen annostukseen ja hoidon keston. Pitkitetyn hoidon etuja on harkittava munuaistoksisuuden mahdollisesti lisääntynyt riski huomioon ottaen.

Kolistimetaattinatriumin antamisessa alle 1-vuotiaille imeväisille on noudatettava varovaisuutta, sillä munuaisten toiminta ei tässä ikäryhmässä ole täysin kehittynyt. Lisäksi kehittymättömän munuaistoiminnan ja aineenvaihdunnan vaikutusta kolistimetaattinatriumin muuttumiseen kolistiiniksi tunneta.

Mikäli potilas saa allergisen reaktion, kolistimetaattinatriumin antaminen on keskeytettävä ja tarpeellisiin toimenpiteisiin ryhdyttävä.

Seerumin korkean kolistimetaattinatriumpitoisuuden, joka voi olla seurausta yliannostuksesta tai siitä, ettei munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annostusta ole pienennetty, on raportoitu aiheuttaneen neurotoksisia vaikutuksia, kuten kasvojen parestesia, lihasheikkous, huimaus, puheen puuroutuminen, vasomotorinen epästabiilius, näköhäiriöt, sekavuus, psykoosi ja apnea. Potilasta on tarkkailtava perioraalisen parestesian ja raajojen parestesian varalta, sillä ne ovat yliannostuksen merkkejä (ks. kohta 4.9).

Kolistimetaattinatriumin tiedetään vähentävän asetyylikoliinin presynaptista vapautumista hermo-lihasliitoksessa, joten sitä tulee käyttää myasthenia gravis -potilaille vain, jos se on selvästi välttämätöntä, ja käytössä on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta.

Hengityskatkoksista on raportoitu kolistimetaattinatriumin lihakseen annon seurauksena. Munuaisten vajaatoiminta lisää kolistimetaattinatriumin annon jälkeisen apnean ja hermo-lihasliitoksen salpauksen riskiä.

Kolistimetaattinatriumin käytössä porfyriapotilaille on noudatettava äärimmäistä varovaisuutta.

Antibioottihoitoon liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu lähes kaikkien antibakteeristen aineiden yhteydessä, ja niitä voi esiintyä myös kolistimetaattinatriumia käytettäessä. Niiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Tämän diagnoosin mahdollisuus on huomioitava niiden potilaiden kohdalla, joilla esiintyy ripulia kolistimetaattinatriumin käytön aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Hoidon keskeyttämistä ja *Clostridium difficile* -bakteerin edellyttämää hoitoa pitää harkita. Potilaalle ei tule antaa peristaltiikkaa estäviä lääkevalmisteita.

Huom. Jos valmisteiden valmisteyhteenvedossa mainitaan intratekaalinen antotapa, seuraava teksti pitää liittää mukaan:

Laskimoon annettava kolistimetaattinatrium ei läpäise veri-aivoestettä kliinisesti merkittävässä määrin. Kolistimetaattinatriumin intratekaalista tai intraventrikulaarista antotapaa meningiitin hoitoon ei ole systemaattisesti tutkittu kliinisissä tutkimuksissa, ja sitä tukevat vain tapauselostukset. Annostusta tukevaa tietoa on hyvin niukasti. Yleisin kolistimetaattinatriumin haittavaikutus oli aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.8).

Kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Huom. Tämän kohdan sanamuotoa pitää muuttaa kaikkien laskimoon annettavien kolistimetaattinatrium-/kolistiinivalmisteiden valmisteyhteenvetojen osalta niin, että se sisältää seuraavat lausumat:

Laskimoon annettavan kolistimetaattinatriumin samanaikaisessa käytössä muiden mahdollisesti munuaistoksisten tai neurotoksisten lääkkeiden kanssa on noudatettava erittäin suurta varovaisuutta.

Muiden kolistimetaattinatriumvalmisteiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, sillä siitä on vain vähän kokemusta ja yhteistoksisuuden riski on olemassa.

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Kolistimetaattinatriumin muuttumismekanismeja vaikuttavaksi aineeksi, kolistiiniksi, ei ole kuvattu. Kolistiinipuhdistuman mekanismeja, käsittely munuaisissa mukaan lukien, ei tunneta. Kolistimetaattinatrium tai kolistiini eivät indusoineet minkään testatun P 450 (CYP) -entsyymien (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ja 3A4/5) aktiivisuutta ihmisen maksasoluilla tehdyissä *in vitro* -tutkimuksissa.

Lääkkeiden yhteisvaikutusten riski on pidettävä mielessä, kun [Tuotenimi]-valmistetta annetaan samanaikaisesti sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään salpaavan tai indusoivan lääkeaineenvaihduntaan vaikuttavia entsyymejä, tai sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään olevan munuaisten kantajamekanismien substraatteja.

Kolistiinin asetyylikoliinin vapautumiseen vaikuttavien vaikutusten vuoksi nondepolarisoivia lihasrelaksantteja on käytettävä varoen kolistimetaattinatriumia saaville potilaille, sillä niiden vaikutukset saattavat pitkittyä (ks. kohta 4.4).

Myasthenia gravis -potilaiden samanaikaisessa hoidossa kolistimetaattinatriumilla ja makrolideilla, kuten asitromysiinilla ja klaritromysiinilla, tai fluorokinoloneilla, kuten norfloksasiinilla ja siprofloksasiinilla, on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Kohta 5.1 Farmakodynamiikka

Huom. Tämän kohdan sanamuotoa pitää muuttaa kaikkien laskimoon annettavien kolistimetaattinatrium-/kolistiinivalmisteiden valmisteyhteenvetojen osalta niin, että se sisältää seuraavat lausumat:

Farmakoterapeuttinen ryhmä: bakteerilääkkeet systeemiseen käyttöön, muut bakteerilääkkeet, polymyksiinit.

ATC-koodi: J01XB01

Vaikutusmekanismi

Kolistiini on polymyksiineihin kuuluva antibakteerinen syklinen polypeptidi. Polymyksiinit toimivat vahingoittamalla solukalvoa, mistä seuraavat fysiologiset vaikutukset tappavat bakteerin. Polymyksiinit ovat selektiivisiä aerobisille gramnegatiivisille bakteereille, joilla on hydrofobinen ulkokalvo.

Resistenssi

Resistenteille bakteereille on ominaista lipopolysakkaridin fosfaattiryhmien muuttuminen ja

korvautuminen etanoliamiinilla tai aminoarabinoosilla. Luontaisesti resistenteissa gramnegatiivisissa bakteereissa, joita ovat mm. *Proteus mirabilis* ja *Burkholderia cepacia*, lipidifosfaatit ovat täysin korvautuneet etanoliamiinilla tai aminoarabinoosilla.

Kolistiinin (polymyksiini E) ja polymyksiini B:n odotetaan olevan ristiresistenttejä toisiinsa nähden. Koska polymyksiinien vaikutusmekanismi on erilainen kuin muilla antibakteerisilla aineilla, pelkästään edellä mainitun mekanismin mukaisen resistenssin kolistiinille ja polymyksiinille ei uskota aiheuttavan resistenssiä muille lääkeluokille.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde

Polymyksiineillä on raportoitu olevan pitoisuusriippuvainen bakterisidinen vaikutus niille herkkiin bakteereihin. Niiden fAUC/MIC-suhteen uskotaan korreloivan kliinisen tehon kanssa.

EUCAST-herkkyysraja-arvot

	Herkkä (S)	Resistentti (R) ^a
<i>Akinetobakteeri</i>	S _≤ 2	R>2 mg/l
<i>Enterobakteerit</i>	S _≤ 2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	S _≤ 4	R>4 mg/l

^a Herkkyysraja-arvot koskevat annostusta 2–3 milj. IU x 3. Aloitusannos (9 milj. IU) voi olla tarpeen.

Herkkyys

Hankitun resistenssin esiintyvyys voi vaihdella maantieteellisesti ja ajan myötä valitun lajin kohdalla. Paikallisia resistenssitietoja tarvitaan, erityisesti hoidettaessa vaikeita infektioita. Tarvittaessa on pyydettävä asiantuntijalta neuvoja, kun resistenssin paikallinen esiintyvyys on sellainen, että aineen hyödyllisyys ainakin joidenkin infektiotyyppien suhteen on kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Lajit, joille hankittu resistenssi voi olla ongelma
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (aiemmin <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Luontaisesti resistentit organismit
<i>Burkholderia cepacia</i> ja sen sukulaislajit
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Serratia spp</i>

Kohta 5.2 Farmakokinetiikka

Huom. Tämän kohdan sanamuotoa pitää muuttaa kaikkien laskimoon annettavien kolistimetaattinatrium-/kolistiinivalmisteiden valmisteyhteenvetojen osalta niin, että se sisältää seuraavat lausumat:

Kolistimetaattinatriumin (CMS) ja kolistiinin farmakokinetiikka tunnetaan huonosti. On näyttöä siitä, että

kriittisesti sairaiden potilaiden farmakokinetiikka eroaa sellaisten potilaiden farmakokinetiikasta, joiden fysiologinen tila ei ole yhtä vaikea, sekä terveiden vapaaehtoisten farmakokinetiikasta. Seuraavat tiedot perustuvat tutkimuksiin, joissa kolistimetaattinatriumin/kolisiinin pitoisuuksia plasmassa on määritetty korkean erotuskyvyn nestekromatografian (HPLC) avulla.

Kolistimetaattinatrium muuttuu infusoinnin jälkeen inaktiivisesta aihiolääkkeestä vaikuttavaksi aineeksi, kolisiiniksi. Kolisiinin on osoitettu saavuttavan huippupitoisuuden plasmassa enintään 7 tunnin viiveellä sen jälkeen, kun kolistimetaattinatriumia on annettu kriittisesti sairaille potilaille.

Jakautuminen

Kolisiinin jakautumistilavuus terveillä koehenkilöillä on alhainen ja vastaa likimäärin ekstrasellulaariseen (ECF) jakautumistilavuutta. Kriittisesti sairaiden koehenkilöiden jakautumistilavuus on merkittävästi suurentunut. Sitoutuminen proteiineihin on kohtalaista ja vähenee korkeammilla pitoisuuksissa. Jos aivokalvontulehdusta ei ole, penetraatio aivoselkäydinnesteeseen on minimaalista, mutta se lisääntyy aivokalvontulehduksen yhteydessä.

Sekä kolistimetaattinatriumin että kolisiinin farmakokinetiikka on lineaarinen kliinisesti merkittävällä annosalueella.

Eliminaatio

Arviolta noin 30 % kolistimetaattinatriumista muuttuu kolisiiniksi terveillä koehenkilöillä, ja sen puhdistuma riippuu kreatiniinipuhdistumasta. Munuaistoiminnan heiketessä suurempi osuus kolistimetaattinatriumista muuttuu kolisiiniksi. Munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) konversioaste voi olla jopa 60–70 %. Kolistimetaattinatrium eliminoituu pääasiassa munuaisissa glomerulusfiltraation kautta. Terveillä koehenkilöillä 60–70 % kolistimetaattinatriumista erittyy muuttumattomana virtsaan 24 tunnin kuluessa.

Aktiivisen kolisiinin eliminaatiota ei tunneta täysin. Kolisiinin läpikäy laajan tubulaarisen reabsorption munuaisissa, ja se voi poistua elimistöstä muuten kuin munuaisten kautta tai metaboloitua munuaisissa, jolloin sitä saattaa kertyä munuaisiin. Munuaisten vajaatoiminta aiheuttaa kolisiinin puhdistuman vähenemistä, mahdollisesti kolistimetaattinatriumin lisääntyneen konversion vuoksi.

Kolisiinin puoliintumisajaksi terveillä koehenkilöillä on raportoitu noin 3 h ja kystistä fibroosia sairastavilla noin 4 h kokonaispuhdistuman ollessa noin 3 l/h. Kriittisesti sairailta potilailla puoliintumisajan on raportoitu pidentyneen noin 9–18 tuntiin.

Pakkausseloste

1. Mitä [Tuotenimi] on ja mihin sitä käytetään

Huom. Tämänhetkistä pakkausselostetta pitää muuttaa (tarpeen mukaan lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä) seuraavan sanamuodon mukaiseksi:

[Tuotenimi] annetaan pistoksena tiettyjen bakteerien aiheuttamien vakavien infektioiden hoitoon.

[Tuotenimi]-valmistetta käytetään, kun muut antibiootit eivät sovellu.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> [Tuotenimi]-valmistetta

Huom. Tämänhetkistä pakkausselostetta pitää muuttaa (tarpeen mukaan lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä) seuraavan sanamuodon mukaiseksi. Jos vasta-aiheeksi on ilmoitettu myasthenia gravis, se pitää poistaa ja korvata alla ilmoitetulla varoituksella.

Älä <ota><käytä> [Tuotenimi]-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) kolistimetaattinatriumille, kolisiinille tai muille polymyksiineille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät [Tuotenimi]-valmistetta

- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia
- jos sairastat myasthenia gravista
- jos sairastat porfyriaa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun [Tuotenimi]-valmistetta annetaan keskosille ja vastasyntyneille, sillä heidän munuaisensa eivät ole vielä täysin kehittyneet.

Muut lääkevalmisteet ja [Tuotenimi]

- lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö samanaikaisesti [Tuotenimi]-valmisteen kanssa saattaa lisätä munuaisvaurion riskiä
- lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa hermostoon. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö samanaikaisesti [Tuotenimi]-valmisteen kanssa saattaa lisätä hermostoon liittyvien haittavaikutusten riskiä
- lihasrelaksantit, joita käytetään usein yleisanestesiassa (nukutuksessa). [Tuotenimi] saattaa vahvistaa näiden lääkevalmisteiden vaikutusta. Jos sinut nukutetaan, kerro anestesiologille, että käytät [Tuotenimi]-valmistetta

Jos sairastat myasthenia gravista ja otat myös muita, makrolideiksi kutsuttuja antibiootteja (mm. asitromysiini, klaritromysiini ja erytromysiini) tai fluorokinoloneiksi kutsuttuja antibiootteja (mm. ofloksasiini, norfloksasiini ja siprofloksasiini), [Tuotenimi]-valmisteen käyttö lisää entisestään lihasheikkouden ja hengitysvaikeuksien riskiä.

Jos saat [Tuotenimi]-valmistetta infuusiona samaan aikaan kun saat [Tuotenimi]-valmistetta inhalaationa, haittavaikutusten riski voi kasvaa.

3. Miten [Tuotenimi]-valmistetta <otetaan><käytetään>

Huom. Tämänhetkistä pakkausselostetta pitää muuttaa (tarpeen mukaan lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä) seuraavan sanamuodon mukaiseksi. Annostustaulukko voidaan katsoa riittäväksi.

Lääkäri antaa [Tuotenimi]-valmisteen infuusiona laskimoon 30–60 minuutin kuluessa.

Tavallinen vuorokausiannos aikuisilla on 9 miljoonaa yksikköä kahteen tai kolmeen annokseen jaettuna. Jos olet hyvin sairas, sinulle annetaan yksi suurempi, 9 miljoonan yksikön kerta-annos hoidon aluksi.

Joissakin tapauksissa lääkäri voi määrätä suuremman vuorokausiannoksen, joka on enintään 12 miljoonaa yksikköä.

Tavallinen vuorokausiannos enintään 40 kg painavilla lapsilla on 75 000–150 000 yksikköä painokiloa kohti kolmeen annokseen jaettuna.

Suurempiakin annoksia on toisinaan käytetty kystisen fibroosin hoidossa.

Lapset ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuiset, dialyysipotilaat mukaan lukien, saavat yleensä pienemmän annoksen.

Lääkäri seuraa munuaistesi toimintaa säännöllisesti, kun saat [Tuotenimi]-valmistetta.

Lääkevalmistekomitean (CHMP) hyväksymät muutokset inhalaatio- tai sumutinkäyttöön tarkoitettujen kolistimetaattinatriumia sisältävien valmisteiden valmistetietoihin

Valmisteyhteenvedo

Huom. Tämän kohdan sanamuoto pitää korvata seuraavalla sanamuodolla:

Kohta 4.1 Käyttöaiheet

[Tuotenimi] on tarkoitettu kystistä fibroosia sairastavien aikuisten ja lasten *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerin aiheuttamien kroonisten keuhkoinfektioiden hoitoon (ks. kohta 5.1).

Viralliset ohjeet antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaisesta käytöstä on otettava huomioon.

Kohta 4.2 Annostus ja antotapa

Huom. Tämän kohdan sanamuoto pitää korvata seuraavalla sanamuodolla:

On suositeltavaa, että kolistimetaattinatrium (CMS) annetaan sen käyttöön riittävästi perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Annostusta voidaan muuttaa sairauden vaikeuden ja kliinisen vasteen mukaan.

Suosittelun annosalue:

Inhalaatiokäyttö

Aikuiset, nuoret ja vähintään 2-vuotiaat lapset

1–2 milj. IU 2–3 kertaa vuorokaudessa (enintään 6 milj. IU/vrk)

Alle 2-vuotiaat lapset

0,5–1 milj. IU kahdesti vuorokaudessa (enintään 2 milj. IU/vrk)

Hoito-ohjelmaa, mukaan lukien hoidon kesto, jaksoittaisuus ja muiden antibakteeristen aineiden samanaikainen anto, koskevia asianmukaisia kliinisiä ohjeita on noudatettava.

Iäkkäät potilaat

Annosmuutoksiin ei katsota olevan tarvetta

Munuaisten vajaatoiminta

Annosmuutoksiin ei katsota olevan tarvetta, mutta munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa kehoitetaan varovaisuuteen (ks. kohdat 4.4 and 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutoksiin ei katsota olevan tarvetta

Antotapa

Inhalaatioon.

[Voidaan sisällyttää tietoa soveltuvista sumuttimista ja niiden sumutusominaisuuksista]

Kolistimetaattinatrium hydrolysoituu vesiliuoksessa vaikuttavaksi aineeksi, kolistiiniksi.

Erityiset varotoimet käyttövalmiiksi sekoitettujen liuosten hävittämiseen ja käsittelyyn, ks. kohta 6.6.

Jos muita hoitoja käytetään, ne pitää ottaa lääkärin ohjeistamassa järjestyksessä.

Annoksen muuntotaulukko:

EU:ssa kolistimetaattinatriumin (CMS) annos on määrättävä ja annettava yksinomaan kansainvälisinä yksikköinä (IU). Tuotteen myyntipäällyksmerkinnässä ilmoitetaan injektiopullon sisältämä IU-määrä.

Sekaannuksia ja lääkintävirheitä on esiintynyt annosvahvuuden erilaisten ilmaisutapojen vuoksi. Annos ilmoitetaan Yhdysvalloissa ja muualla maailmassa milligrammoina kolistiinin perusaktiivisuutta (mg CBA).

Seuraava muuntotaulukko on laadittu vain tiedoksi, ja siinä ilmoitetut arvot ovat suuntaa-antavia nimellisarvoja.

CMS-muuntotaulukko

Vahvuus		≈ CMS-massa (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

* Lääkeaineen nimellisyvahvuus = 12 500 IU/mg

Pakkausseloste

1. Mitä [Tuotenimi] on ja mihin sitä käytetään

Huom. Tämänhetkistä pakkausselostetta pitää muuttaa (tarpeen mukaan lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä) seuraavan sanamuodon mukaiseksi:

[Tuotenimi]-valmistetta annetaan inhalaationa kystistä fibroosia sairastavien potilaiden kroonisten keuhkoinfektioiden hoitoon. [Tuotenimi]-valmistetta käytetään, kun infektion aiheuttajana ovat *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerit.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin <otat> <käytät> [Tuotenimi]-valmistetta

Huom. Tämänhetkistä pakkausselostetta pitää muuttaa (tarpeen mukaan lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä) seuraavan sanamuodon mukaiseksi. Jos vasta-aiheeksi on ilmoitettu myasthenia gravis, se pitää poistaa ja korvata alla ilmoitetulla varoituksella.

Älä <ota><käytä> [Tuotenimi]-valmistetta

- jos olet allerginen (yliherkkä) kolistimetaattinatriumille, kolistiinille tai muille polymeysiineille.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät [Tuotenimi]-valmistetta

- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia
- jos sairastat myasthenia gravista
- jos sairastat porfyriaa
- jos sairastat astmaa.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun [Tuotenimi]-valmistetta annetaan keskosille ja vastasyntyneille, sillä heidän munuaisensa eivät ole vielä täysin kehittyneet.

Muut lääkevalmisteet ja [Tuotenimi]

- lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa munuaisten toimintaan. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö samanaikaisesti [Tuotenimi]-valmisteen kanssa saattaa lisätä munuaisvaurion riskiä.
- lääkevalmisteet, jotka saattavat vaikuttaa hermostoon. Tällaisten lääkevalmisteiden käyttö samanaikaisesti [Tuotenimi]-valmisteen kanssa saattaa lisätä hermostoon liittyvien haittavaikutusten riskiä
- lihasrelaksantit, joita käytetään usein yleisanestesiassa (nukutuksessa). [Tuotenimi] saattaa vahvistaa näiden lääkevalmisteiden vaikutusta. Jos sinut nukutetaan, kerro anestesiologille, että käytät [Tuotenimi]-valmistetta

Jos sairastat myasthenia gravista ja otat myös muita, makrolideiksi kutsuttuja antibiootteja (mm. asitromysiini, klaritromysiini ja erytromysiini) tai fluorokinoloneiksi kutsuttuja antibiootteja (mm. ofloksasiini, norfloksasiini ja siprofloksasiini), [Tuotenimi]-valmisteen käyttö lisää entisestään lihasheikkouden ja hengitysvaikeuksien riskiä.

Jos saat [Tuotenimi]-valmistetta infuusiona samaan aikaan kun saat [Tuotenimi]-valmistetta inhalaationa, haittavaikutusten riski voi kasvaa.

3. Miten [Tuotenimi]-valmistetta <otetaan><käytetään>

Huom. Tämänhetkistä pakkausselostetta pitää muuttaa (tarpeen mukaan lisäämällä, korvaamalla tai poistamalla tekstiä) seuraavan sanamuodon mukaiseksi. Annostustaulukko voidaan katsoa riittäväksi.

Aikuisten, nuorten ja vähintään 2-vuotiaiden lasten tavanomainen annos on 1–2 miljoonaa yksikköä 2–3 kertaa vuorokaudessa (enintään 6 miljoonaa yksikköä vuorokaudessa).

Alle 2-vuotiaiden lasten tavanomainen annos on 0,5–1 miljoonaa yksikköä 2 kertaa vuorokaudessa (enintään 2 miljoonaa yksikköä vuorokaudessa).

Lääkäri saattaa muuttaa annosta tilanteesi mukaisesti. Jos käytät muitakin inhaloitavia lääkevalmisteita, lääkäri kertoo sinulle, missä järjestyksessä ne pitää ottaa.