

III. Melléklet

Módosítások az alkalmazási előírás és a betegtájékoztatók vonatkozó pontjaihoz

A CHMP által elfogadott változtatások a CMS-tartalmú injekció vagy infúzió kísérőirataihoz

Alkalmazási előírás

4.1 pont Terápiás javallatok

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét az alábbi szöveggel kell helyettesíteni.

A [készítmény neve] olyan kisselektálódott aerob Gram-negatív patogének által okozott súlyos fertőzések kezelésére javallott felnőtteknél és gyermekeknél, beleértve az újszülötteket is, akiknél a kezelési lehetőségek korlátozottak (lásd 4.2, 4.4, 4.8 és 5.1 pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek helyes alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket..

4. 2 pont Adagolás és az alkalmazás

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét az alábbi szöveggel kell helyettesíteni.

Az alkalmazandó dózis és a kezelés időtartamának beállításakor figyelembe kell venni a fertőzés súlyosságát, valamint a klinikai választ. A terápiás útmutatókat ehhez kell alkalmazni.

A kolisztimetát-nátrium (CMS) dózisát nemzetközi egységben (NE-ben) fejezik ki. A CMS-nek az NE-ről a mg-ra, valamint a kolisztin-bázis mg aktivitásnak (a CBA-nak) az átváltási táblázata ennek a pontnak a végén található.

Adagolás

A következő adagolási javaslatok kritikus állapotú betegek korlátozott populáció-farmakokinetikai adatai alapján vannak megadva (lásd 4.4 pont):

Felnőttek és serdülők

A fenntartó dózis napi 9 millió nemzetközi egység (MNE), 2-3 adagra elosztva.

Kritikus állapotú betegeknél 9 MNE telítő dózis alkalmazandó.

Az első fenntartó adag legmegfelelőbb időintervallumát nem állapították meg.

A kísérleti modellek szerint jó veseműködésű betegnél bizonyos esetekben a telítő és a fenntartó dózis 12 MNE-ig emelhető. Az ilyen dózisokkal kapcsolatos klinikai tapasztalatok azonban nagyon korlátozottak, és biztonságosságuk nem igazolt.

A telítő dózis alkalmazható normál és károsodott vesefunkciójú beteg esetén, beleértve a vesepótló kezeléssel részesülőket is.

Vesekárosodás

Vesekárosodás esetén dózismódosítás szükséges, de károsodott veseműködésű betegek esetében nagyon korlátozott farmakokinetikai adat áll a rendelkezésre.

A következő dózismódosítás javaslatok irányadóak.

A dóziscsökkentés azoknál a betegeknél javasolt, akiknek a kreatinin-clearance-e <50 ml/perc:
Napi kétszeri adagolás javasolt.

Kreatinin-clearance (ml/perc)	Napi dózis
50-30	5,5-7,5 MNE
30-10	4,5-5,5 MNE
<10	3,5 MNE

MNE = millió NE

Haemodialysis és folyamatos haemo(dia)filtratio

Úgy tűnik, hogy a kolisztin dializálható a szokványos haemodialysissel és folyamatos vénás haemo(dia)filtrációval (CVVHF, CVVHDF). Nagyon korlátozott számú adat áll rendelkezésre PK-populáció vizsgálatokból, nagyon kisszámú beteg vesepótló kezelése alapján. Határozott dózisajánlás nem áll rendelkezésre. A következő adagolási sémákat lehet számításba venni.

Haemodialysis

Nem HD (haemodialysis) napok: 2,25 millió NE/nap (2,2-2,3 millió NE/nap).

HD napok: 3 millió NE naponta a HD-napokon, a HD után alkalmazva.

Napi kétszeri adagolás javasolt.

CVVHF/ CVVHDF

Mint normális veseműködésű betegeknél. Napi háromszori adagolás ajánlott.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegre vonatkozóan nincsenek adat. Az ilyen betegnél körültekintően kell eljárni a kolisztimetát-nátrium adagolását illetően.

Idősek

Normál vesefunkciójú idős beteg esetében nincs szükség dózismódosításra.

Gyermekek

Gyermekekori beteg esetében az adagolási protokollra vonatkozó adatok erősen korlátozottak. Az adag kiválasztásánál figyelembe kell venni a vese érettségi fokát. Az adagolásnál a zsírmassza testtömeget kell alapul venni.

40 kg vagy az alatti testsúlyú gyermek

75 000-150 000 NE/kg/nap 3 adagra osztva.

40 kg feletti testsúlyú gyermek esetében a felnőtt számára javasolt dózisajánlásokat kell figyelembe venni.

Cisztikus fibrózisban szenvedő gyermeknél >150 000 NE/kg/napi dózis alkalmazásáról számoltak be.

Kritikus állapotú gyermekre vonatkozóan a telítő dózis nagyságáról nincsen adat.

Károsodott vesefunkciójú gyermek esetében dózisajánlásokat nem állapítottak meg.

Megjegyzés: az Alkalmazási előírásnak tartalmaznia kell a következő intrathecalis és intraventricularis adagolási módokat, mivel ebben az eljárásban foglalt valamennyi készítmény jelenlegi gyógyszerformája ezeken az alkalmazási módoknak felel meg (a pH, a konzerválószeres és antioxidánsok hiánya és az injekció térfogata alapján).

Intrathecalis és intraventricularis alkalmazás

Korlátozott adatok alapján felnőtnél a következő dózis ajánlott:

Intraventricularis úton

125 000 NE/nap

Az intrathecalisan alkalmazott adagok nem haladhatják meg az intraventricularis adagokat.

Gyermekekre nézve nem áll rendelkezésre specifikus dózisajánlás az intrathecalis és intraventricularis alkalmazást illetően.

Az alkalmazás módja

A [készítmény neve]-t intravénásan kell alkalmazni lassú infúzióban, 30–60 percen keresztül.

A kolisztimetát-nátrium vizes oldatban a hatóanyaggá, kolisztinné hidrolizálódik. A dózis előkészítésnél, különösen, ha több injekciós üveget kell használni, a szükséges adag feloldását szigorúan aseptikus körülmények között kell elvégezni (lásd 6.6 pont).

Dózis-átváltási táblázat

Az EU-ban a kolisztimetát-nátrium (CMS) dózisát kizárólag Nemzetközi Egységben (NE-ben) lehet kiírni és alkalmazni. A készítmény címkéje tartalmazza az injekciós üvegenkénti NE mennyiséget.

A hatáserősség különféle kifejezési módjai miatt félreértések és gyógyszerelési hibák fordultak elő. Az adagot az Egyesült Államokban és a világ egyéb részein kolisztin bázis aktivitás milligrammban (mg CBA-ban) fejezik ki.

A következő átváltási táblázat tájékoztató jellegű és a benne foglalt értékeket csak névlegesnek és hozzávetőlegesnek kell tekinteni.

CMS átváltási táblázat

Hatáserősség		≈ CMS tömeg (mg)*
NE	≈ 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

* A gyógyszer hatóanyag névleges erőssége = 12 500 NE/mg

4.3 pont Ellenjavallatok

Megjegyzés: amennyiben létezik, a myasthenia gravis-ra vonatkozó bármely ellenjavallatot törölni kell, figyelmeztetésre kell cserélni a 4.4. pontban, az alábbiakban ismertetettek szerint.

4.4 pont Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét valamennyi Alkalmazási előírásban felül kell vizsgálni, az intravénásan alkalmazott CMS/kolisztin termékekre, hogy a következő figyelmeztetéseket tartalmazza:

Fokozott figyelmet kell szentelni lehetőség szerint az intravénás kolisztimetát-nátrium egyéb antibakteriális szerekkel való együttes alkalmazására, figyelembe véve a kórokozó(k) fennmaradó érzékenységét a kezelés alatt. Mivel az intravénás kolisztinre rezisztencia kialakulásáról számoltak be,

különösen monoterápiában, a rezisztencia kialakulásának elkerülése érdekében fontolóra kell venni az egyéb antibakteriális szerekkel történő együttes alkalmazást is.

Klinikai vizsgálatokból korlátozott számú adat áll rendelkezésre az intravénás kolisztimetát-nátrium hatásosságát és biztonságosságát illetően. A javasolt adagok valamennyi alpopuláció esetében egyaránt korlátozott (klinikai és farmakokinetikai/farmakodinámiás) adatokon alapulnak. Különösen a nagy adagok (>6 millió NE/nap) és a telítő dózis alkalmazása, valamint a speciális betegpopulációk (vesekárosodásban szenvedő betegek és gyermekek) esetében korlátozott számú biztonságossági adat áll rendelkezésre. A kolisztimetát-nátriumot csak akkor alkalmazható, ha más, gyakrabban felírt antibiotikumok nem hatásosak vagy nem megfelelőek.

Valamennyi betegnél a kezelés kezdetén és rendszeresen a kezelés alatt a vesefunkciót monitorozni kell. A kolisztimetát-nátrium dózisát a kreatinin-clearance értékének megfelelően kell megállapítani (lásd 4.2 pont). Hipovolémiás betegeknél és olyanoknál, akik egyéb potenciálisan nephrotoxikus gyógyszereket kapnak, a kolisztin alkalmazásakor fokozott kockázat állhat fenn a nephrotoxicitás szempontjából (lásd 4.5 és 4.8 pont). Egyes vizsgálatokban nefrotoxicitásról számoltak be, amely a kumulatív dózissal és a kezelés időtartamával hozható összefüggésbe. A tartós kezelés előnyét a vesetoxicitás valószínűsíthetően fokozott kockázata függvényében kell mérlegelni.

A kolisztimetát-nátriumot körültekintéssel kell alkalmazni 1 évnél fiatalabb csecsemőknél, mivel ebben a korcsoportban a vesefunkció nem teljesen érett. Ezenfelül a fejletlen vesének és a metabolikus funkciónak a hatása a kolisztimetát-nátriumnak kolisztinné való konverziójára nem ismert.

Allergiás reakció esetén a kolisztimetát-nátrium kezelést abba kell hagyni és megfelelő intézkedéseket kell hozni.

A kolisztimetát-nátrium magas szérum koncentrációinál, amelyek a túladagolással vagy a vesekárosodott betegek elmulasztott dóziscsökkentésével hozhatók összefüggésbe, olyan neurotoxikus hatásokról számoltak be, mint facialis paraesthesia, izomgyengeség, vertigo, zavart beszéd, vazomotoros instabilitás, látászavar, confusio, psychosis és apnoe. Periorális és a végtagokban jelentkező paraesthesia esetén monitorozni kell, mivel ezek a túladagolás tünetei (lásd 4.9 pont).

A kolisztimetát-nátrium ismertén csökkenti a neuromuscularis funkciókban az acetilkolin preszinaptikus felszabadulását, ezért myasthenia gravisban szenvedő betegnél csak a lehető legnagyobb körültekintéssel és csak indokolt esetben alkalmazható.

A kolisztimetát-nátrium intramuszkuláris alkalmazását követően légzés leállásról számoltak be. A kolisztimetát-nátrium alkalmazását követően a károsodott vesefunkció megnöveli az apnoe és a neuromuscularis blokádnak lehetőségét.

A kolisztimetát-nátriumot rendkívüli körültekintéssel kell alkalmazni porphyriás betegek esetén.

Antibiotikum-kezeléssel összefüggő colitistről és pseudomembranosus colitistről számoltak be majdnem minden antibakteriális szerrel kapcsolatosan, és ezek a kolisztimetát-nátrium alkalmazásakor is előfordulhatnak. Ezek súlyossága az enyhétől az életveszélyesig terjedhet. Ezt a diagnózist mérlegelni kell az olyan betegnél, akinél diarrhoea lép fel a kolisztimetát-nátrium alkalmazása közben vagy azt követően (lásd 4.8 pont). A kezelés abbahagyása és a *Clostridium difficile* elleni specifikus terápia bevezetése megfontolandó. Perisztaltikát gátló gyógyszer ilyen esetben nem szabad adni.

Megjegyzés: amennyiben az Ön készítményének az Alkalmazási előírásában szerepel az intrathecalis alkalmazási mód, a következőket is tartalmaznia kell:

Az intravénásan alkalmazott kolisztimetát-nátrium nem jut át a vér- agy gáton klinikailag jelentős mértékben. A meningitisz kezelésében intrathecalisan vagy intraventricularisan alkalmazott kolisztimetát-nátriumot klinikai kísérletekben módszeresen nem vizsgálták, és csak esettanulmányok

támasztják alá. Az adagolást alátámasztó adatok nagyon korlátozottak. A CMS alkalmazásánál leggyakrabban észlelt mellékhatás az aszeptikus meningitis volt (lásd 4.8 pont).

4.5 pont Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét valamennyi Alkalmazási előírásban felül kell vizsgálni, az intravénásan alkalmazott CMS/kolisztin készítmények esetén, hogy a következő mondatokat magában foglalja:

Az intravénás kolisztimetát-nátriumot az egyéb, potenciálisan nefrotoxikus vagy neurotoxikus gyógyszerekkel történő együttes alkalmazása esetén elővigyázatossággal kell eljárni.

Egyéb kolisztimetát-nátrium gyógyszerformák egyidejű alkalmazása során elővigyázatossággal kell eljárni, mivel kevés tapasztalat áll rendelkezésre és fennáll a szummatív toxicitás lehetősége.

In vivo interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A kolisztimetát-nátrium konverziójának mechanizmusát a hatóanyaggá, a kolisztinné nem írták le. A kolisztin-clearance mechanizmusa, beleértve a vesében történő kiválasztást is, egyaránt ismeretlen. Humán májsejteken végzett *in vitro* vizsgálatok szerint a kolisztimetát-nátrium vagy a kolisztin egyetlen vizsgált P 450 (CYP) enzim (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 3A4/5) aktivitását sem indukálta.

A lehetséges gyógyszerekinterakciókat figyelembe kell venni, ha a [készítmény neve]-t ismerten gyógyszermetabolizáló enzimeket indukáló vagy gátló gyógyszerekkel vagy vese-transzportmechanizmus szubsztrátokkal együttesen adagolják.

A kolisztinnak az acetilkolin felszabadulására gyakorolt hatásának köszönhetően a nem depolarizáló izom-relaxánsok - esetleges elhúzó hatásuk miatt - csak különös körülményekkel alkalmazhatók kolisztimetát-nátrium kezelés alatt álló betegnél (lásd 4.4 pont).

A kolisztimetát-nátrium egyidejű alkalmazása olyan makrolidokkal, mint például az azitromicin és a klaritromicin, vagy fluorkinolonokkal, mint például a norfloxacin és a ciprofloxacin, myasthenia gravisban szenvedő betegnél csak különös körülményekkel igényel (lásd 4.4 pont).

5.1 pont Farmakodinámiás tulajdonságok

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét valamennyi Alkalmazási előírásban felül kell vizsgálni, az intravénásan alkalmazott CMS/kolisztin készítmények esetén, hogy a következő mondatokat magában foglalja:

Farmakoterápiás csoport: antibiotikumok szisztémás használatra, egyéb antibiotikumok, polimixinek.

ATC kód: J01XB01

Hatásmechanizmus

A kolisztin a polimixin csoportba tartozó ciklikus polipeptid antibakteriális szer. A polimixinek a sejtmembrán károsítása révén hatnak, és a létrejövő fiziológiai hatás letális a baktériumokra. A polimixinek szelektív hatásúak a hidrofób külső membránnal rendelkező aerob Gram-negatív baktériumokra nézve.

Rezisztencia

A rezisztens baktériumokra jellemző, hogy módosítják a lipopoliszacharidok foszfátcsoportját, etanolaminnal vagy amino-arabinnal helyettesítve azt. A természetes rezisztenciával rendelkező Gram-negatív baktériumok, mint a *Proteus mirabilis* és *Burkholderia cepacia* esetében a lipid-foszfátok teljes mértékben etanolaminnal és amino-arabinnal vannak helyettesítve.

A kolisztin (E-polimixin) és a B-polimixin között keresztrezisztencia várható. Mivel a polimixinek hatásmechanizmusa eltér a többi antibakteriális szertől, a kolisztinre és polimixinre mutatott rezisztencia a fent leírt mechanizmussal önmagában nem várható, hogy más gyógyszer csoportokra is rezisztenciát eredményez.

FK/FD kapcsolat

A polimixinek koncentráció-függő baktericid hatásáról számoltak be érzékeny baktériumok esetében. Az fAUC/ MIC arány a klinikai hatékonysággal hozható összefüggésbe.

EUCAST Határértékek

	Érzékeny (É) Rezisztens (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	E≤2 R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	E≤2 R>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	E≤4 R>4 mg/l

^a A határértékek 2-3 millió NE x 3 dózisra vonatkoznak. Telítő (9 millió NE) dózisra lehet szükség.

Érzékenység

A szerzett rezisztencia gyakorisága a választott fajokra nézve földrajzilag és időben változhat, ezért szükséges a rezisztenciára vonatkozó helyi adottságok ismerete, különösen súlyos fertőzések kezelése esetén. Szükség szerint ki kell kérni szakértő véleményét, ha a rezisztencia helyi gyakorisága olyan mértékű, amely a hatóanyag használhatóságát, legalábbis néhány fertőzés esetén, kérdésessé teszi.

Általában érzékeny fajok
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fajok, melyeknél a szerzett rezisztencia problémát okozhat
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (korábbi nevén <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Öröklött rezisztens organizmusok
<i>Burkholderia cepacia</i> és rokon fajok
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

5.2 pont Farmakokinetikus tulajdonságok

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét valamennyi Alkalmazási előírásban felül kell vizsgálni, az intravénásan alkalmazott CMS/kolisztin készítmények esetén, hogy a következő mondatokat magában foglalja:

A kolisztimetát-nátrium (CMS) és kolisztin farmakokinetikai tulajdonságairól csak korlátozott információk állnak rendelkezésre. Léteznek arra vonatkozó adatok, hogy a kritikus állapotú beteg farmakokinetikája eltér a kevésbé súlyos betegétől és az egészséges önkéntesétől. A következő adatok a CMS/kolisztin plazma koncentrációk meghatározására használt HPLC-vizsgálatokon alapulnak.

A kolisztimetát-nátrium infúziót követően az inaktív előanyag aktív kolisztinné alakul át. Kritikus állapotú betegben a kolisztimetát-nátrium alkalmazását követően 7 órás késleltetéssel kolisztin plazma csúcskoncentrációt mutattak ki.

Eloszlás

Egészséges alanyokban a kolisztin eloszlási térfogata alacsony és megközelítően az extracelluláris folyadékkal (az ECF-fel) egyenlő. Kritikus állapotú betegek esetén az eloszlási térfogat relevánsan megnő. A plazmafehérje kötődése mérsékelt és magasabb koncentrációknál csökken. Agyhártyagyulladás kivéve a cerebrospinális folyadékba (a CSF-be) való penetráció minimális, viszont agyhártyagyulladás jelenlétében nő.

Klinikailag releváns dózistartományban a CMS és a kolisztin egyaránt lineáris farmakokinetikát mutat.

Elimináció

Becslések szerint egészséges alanyokban a kolisztimetát-nátrium 30%-a kolisztinné alakul, a clearance a kreatinin-clearancétól függ, és a vesefunkció romlásával nagyobb mennyiségű CMS alakul át kolisztinné. Erősen beszűkült vesefunkcióval bíró betegek esetében (a kreatinin-clearance <30 ml/perc), a konverzió mértéke akár 60-70% is lehet. A CMS elsősorban a vese útján eliminálódik a szervezetből glomeruláris filtráció révén. Egészséges alanyokban a CMS 60-70%-a változatlan formában választódik ki a vizelettel 24 óra alatt.

Az aktív kolisztin eliminációját nem jellemezték teljesen. A kolisztin nagymértékű renális tubuláris reabszorpción esik át, és vagy nem renálisan ürül, vagy a renális metabolizmusba kerül, potenciális renális felhalmozódással. A kolisztin-clearance vesekárosodott betegben csökkent, amely valószínűleg a CMS megnövekedett konverziójának tudható be.

Egészséges alanyánál és cisztikus fibrózisban szenvedő betegnél a kolisztin felezési ideje 3, illetve 4 óra, valamint a teljes clearance körülbelül 3 liter/óra volt. Kritikus állapotú betegeknél beszámoltak a felezési idő 9-18 óra körüli megnyúlásáról.

Betegtájékoztató

1. Milyen típusú gyógyszer a [készítmény neve] és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Megjegyzés: a meglevő betegtájékoztatót úgy kell módosítani (beszúrás, a szöveg szükség szerinti cseréje vagy törlése), hogy az alábbi szövegezést tükrözze.

A [készítmény neve]-t injekcióban alkalmazzák néhány típusú, meghatározott baktériumok által okozott súlyos fertőzés kezelésére. A [készítmény neve]-t akkor alkalmazható, ha az egyéb antibiotikumok nem megfelelők.

2. Tudnivalók a [készítmény neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Megjegyzés: a meglevő betegtájékoztatót úgy kell módosítani (beszúrás, a szöveg szükség szerinti cseréje vagy törlése), hogy az alábbi szövegezést tükrözze. Amennyiben létezik, a myasthenia gravisra vonatkozó bármely ellenjavallatot törölni kell, figyelmeztetésre kell cserélni az alábbi előírások szerint.

Ne <szedje><alkalmazza> a [készítmény neve]-et

- ha Ön allergiás (túlérzékeny) a kolisztimetát-nátriumra, kolisztinre vagy egyéb polimixinekre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A [készítmény neve] alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- ha vesebetegségben szenved vagy szenvedett.
- ha miaszténia gravisban szenved.

- ha porfíriában szenved.

Újszülöttek és koraszülöttek esetében különleges körültekintés szükséges a [készítmény neve] alkalmazása során, mivel a vesék még nincsenek teljesen kifejlődve.

Egyéb gyógyszerek és a [készítmény neve]

- a veseműködését befolyásoló gyógyszerek. Az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint a [készítmény neve], a vesekárosodás kockázatát fokozzák.
- az Ön idegrendszerét befolyásoló gyógyszerek. Az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint a [készítmény neve], az Ön idegrendszerét érintő mellékhatások kockázatát növelik.
- az általános érzéstelenítésnél gyakran alkalmazott, izomrelaxánsoknak nevezett gyógyszerek. A [készítmény neve] fokozhatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ha általános érzéstelenítés előtt áll, tájékoztassa az altatóorvosát, hogy [készítmény neve]-t kapott.

Ha miaszténia gráviszban szenved és más egyéb makrolidoknak nevezett antibiotikumot (pl. azitromicint, klaritromicint vagy eritromicint) vagy fluorokinolont (pl. ofloxacint, norfloxacint és ciprofloxacint) is szed, a [készítmény neve] alkalmazása tovább fokozhatja az izomgyengeség és nehézlégzés kockázatát.

Egyidejűleg infúzióban vagy inhalációban kapott [készítmény neve] növelheti a mellékhatások kockázatát.

3. Hogyan kell <szedni><alkalmazni> a [készítmény neve]-t?

Megjegyzés: a meglevő betegtájékoztatót úgy kell módosítani (beszúrás, a szöveg szükség szerinti cseréje vagy törlése), hogy az alábbi szövegezést tükrözze. A táblázatba foglalt adagolás elfogadhatónak tekinthető.

A [készítmény neve]-t kezelőorvosa infúzióként adja be Önnek egy vénába 30-60 percen keresztül.

A szokásos napi dózis felnőttek esetében 9 millió egység napi két vagy három dózissra osztva. Ha Ön rossz állapotban van, akkor a kezelés kezdetén egyszer 9 millió egységnél nagyobb adagot fog kapni.

Egyes esetekben kezelőorvosa úgy dönthet, hogy egy nagyobb napi dózist, akár maximálisan 12 millió egységet ad be Önnek.

A szokásos napi adag 40 kg-ig terjedő testtömegű gyermek esetében 75 000-150 000 egység testtömeg kilogrammonként, három részre osztva.

Nagyobb dózist esetenként cisztikus fibrózisban szenvedő betegnek adtak.

Vesekárosodásban szenvedő gyermek és felnőtt esetében, beleértve a dializált beteget is, általában alacsonyabb dózisok szükségesek.

A kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vesefunkcióját, amíg a [készítmény neve]-kezelésben részesül.

A CHMP által elfogadott változtatások a CMS-tartalmú inhalációs oldat vagy porlasztási termékek kísérőirataihoz

Alkalmazási előírás

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét az alábbi szöveggel kell helyettesíteni:

4.1 pont Terápiás javallatok

A [készítmény neve] a *Pseudomonas aeruginosa* által okozott tüdőfertőzések kezelésére javallott cisztikus fibrózisban szenvedő felnőttek, serdülők és gyermekek esetén (lásd 5.1 pont).

Figyelembe kell venni az antibakteriális szerek helyes alkalmazására vonatkozó hivatalos irányelveket.

4.2 pont Adagolás és alkalmazás

Megjegyzés: ennek a pontnak a szövegét az alábbi szöveggel kell helyettesíteni:

Javasolt, hogy a kolisztimetát-nátriumot (a CMS-t) kizárólag a készítmény használatában járatos orvos felügyelete mellett alkalmazzák.

Adagolás

A dózist az állapot súlyosságának és a klinikai válasznak megfelelően kell beállítani.

Az ajánlott dózistartomány:

Adagolás inhaláció útján

Felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek

1-2 millió NE két - három alkalommal naponta (maximum 6 millió NE/nap)

2 évnél fiatalabb gyermekek

0,5-1 millió NE naponta kétszer (maximum 2 millió NE/nap)

A kezelés adagolási sémáira vonatkozó megfelelő útmutatókat, beleértve a kezelés időtartamát, gyakoriságot és az antibakteriális szerek együttes alkalmazását ehhez kell illeszteni.

Idősek

Dózismódosításra nincs szükség.

Vesekárosodás

Dózismódosításra nincs szükség, mindazonáltal vesekárosodásban szenvedő betegnél óvatosság szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Dózismódosításra nincs szükség.

Az alkalmazás módja

Inhalációs alkalmazásra

[*Belefoglalhatók a megfelelő porlasztó(k)ra és a hasznosításra vonatkozó információk*]

A kolisztimetát-nátrium vizes oldatban hidrolízisen megy keresztül, miközben a hatóanyag kolisztinné

alakul.

Az elkészített oldat megsemmisítésére és kezelésére vonatkozó különleges óvintézkedésekről a 6.6 pontban olvashat.

Amennyiben egyéb kezelésekre van szükség, azokat a kezelőorvos által javasolt sorrendben kell alkalmazni.

Dózis átváltási táblázat

Az EU-ban a kolisztimetát-nátrium- (CMS-) dózist kizárólag Nemzetközi Egységben (NE-ben) lehet felírni és alkalmazni. A készítmény címkéje tartalmazza az injekciós üvegenkénti NE mennyiséget.

A hatáserősség különféle kifejezési módjai miatt félreértések és gyógyszerelési hibák fordultak elő. Az adagot az Egyesült Államokban és a világ egyéb részein kolisztin bázis aktivitás milligrammban (mg CBA-ban) fejezik ki.

A következő átváltási táblázat tájékoztató jelleggel készült és a benne foglalt értékeket csak névlegesnek és hozzávetőlegesnek kell tekinteni.

CMS átváltási táblázat

Hatáserősség		≈ CMS tömeg (mg)*
NE	≈ 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

* A gyógyszer hatóanyag névleges erőssége = 12 500 NE/mg

Betegájékoztató

1. Milyen típusú gyógyszer a [készítmény neve] és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Megjegyzés: a meglevő betegájékoztatót úgy kell módosítani (beszúrás, a szöveg szükség szerinti cseréje vagy törlése), hogy az alábbi szövegezést tükrözze.

A [készítmény neve]-t inhalálással juttatják a szervezetbe, krónikus mellkasi fertőzések kezelésére cisztikus fibrózisban szenvedő betegeknek. A [készítmény neve]-t akkor alkalmazható, ha ezeket a fertőzéseket meghatározott, *Pseudomonas aeruginosa* nevű baktériumok okozza.

2. Tudnivalók a [készítmény neve] <szedése><alkalmazása> előtt

Megjegyzés: a meglevő betegájékoztatót úgy kell módosítani (beszúrás, a szöveg szükség szerinti cseréje vagy törlése), hogy az alábbi szövegezést tükrözze. Amennyiben létezik, a myasthenia gravist illető bármely ellenjavallatot törölni kell, figyelmeztetésre kell cserélni az alábbiakban ismertetettek szerint.

Ne <szedje><alkalmazza> a [készítmény neve]-et

- Ha Ön allergiás (túlérzékeny) a kolisztimetát-nátriumra, kolisztinre vagy egyéb polimixinekre.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A [készítmény neve] alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel

- ha vesebetegségben szenved vagy szenvedett.
- ha miaszténia graviszban szenved.
- ha porfíriában szenved.
- ha asztmás.

Újszülöttek és koraszülöttek esetében különleges körütekintés szükséges a [készítmény neve] alkalmazása során, mivel a vesék még nincsenek teljesen kifejlődve.

Egyéb gyógyszerek és a [készítmény neve]

- vesefunkcióját befolyásoló gyógyszerek. Az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint a [készítmény neve], a vesekárosodás kockázatát fokozzák.
- az Ön idegrendszerét befolyásoló gyógyszerek. Az olyan gyógyszerek egyidejű alkalmazása, mint a [készítmény neve], az Ön idegrendszerét érintő mellékhatások kockázatát növelik.
- az általános érzéstelenítésnél gyakran alkalmazott, izomrelaxánsoknak nevezett gyógyszerek. A [készítmény neve] fokozhatja ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ha általános érzéstelenítés előtt áll, tájékoztassa az altatóorvosát, hogy [készítmény neve]-t kapott.

Ha miaszténia graviszban szenved és egyéb makrolidoknak nevezett antibiotikumot (pl. azitromicint, klaritromicint vagy eritromicint) vagy fluorokinolont (pl. ofloxacint, norfloxacint és ciprofloxacint) is szed, a [készítmény neve] alkalmazása tovább fokozhatja az izomgyengeség és nehézlégzés kockázatát.

Egyidejűleg infúzióban vagy inhalációban kapott [készítmény neve] fokozhatja a mellékhatások kockázatát.

3. Hogyan kell <szedni><alkalmazni> a [készítmény neve]-t ?

Megjegyzés: a meglevő betegtájékoztatót úgy kell módosítani (beszúrás, a szöveg szükség szerinti cseréje vagy törlése), hogy az alábbi szövegezést tükrözze. A táblázatba foglalt adagolás elfogadhatónak tekinthető.

A szokásos dózis felnőttek, serdülők és 2 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében 1-2 millió egység napi két vagy három alkalommal (a maximális dózis 6 millió egység naponta).

A szokásos dózis 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében 0,5-1 millió egység napi két alkalommal (a maximális dózis 2 millió egység naponta).

A körülményektől függően a kezelőorvosa dönthet az adagmódosítást illetően. Ha egyéb inhalációs gyógyszert is szed, a kezelőorvosa el fogja mondani, hogy milyen sorrendben alkalmazza azokat.