

Viðauki III

**Breytingar á viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs og
fylgiseðlum**

Breytingar samþykktar af sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) varðandi upplýsingar um lyf sem innihalda kólistímetat natríum (CMS) til inndælingar eða innrennslis

Samantekt á eiginleikum lyfs

Kafla 4.1 Ábendingar

Athugið: Orðalagi þessa kafla skal skipt út fyrir eftirfarandi orðalag:

[Nafn lyfs] er ætlað fullorðnum og börnum, þ.m.t. nýburum, til meðferðar á alvarlegum sýkingum af völdum ákveðinna loftháðra Gram-neikvæðra sjúkdómsvalda hjá sjúklingum með takmörkuð meðferðarúrræði (sjá kafla 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

Kafla 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Athugið: Orðalagi þessa kafla skal skipt út fyrir eftirfarandi orðalag:

Við ákvörðun á skammti og meðferðarlengd skal taka tillit til alvarleika sýkingarinnar sem og klínískrar svörunar. Fylgja skal meðferðarleiðbeiningum.

Skammturinn er gefinn upp í alþjóðlegum einingum (a.e.) af kólistímetat natríum (CMS). Umreikningstöflu fyrir CMS úr a.e. yfir í mg af CMS og í mg af grunnvirkni (base activity) kólistíns (CBA) er að finna í lok þessa kafla.

Skammtar

Eftirfarandi skammtaleiðbeiningar eru byggðar á takmörkuðum upplýsingum um lyfjahvörf hjá þýði alvarlega veikra sjúklinga (sjá kafla 4.4):

Fullorðnir og unglingar

Viðhaldsskammtur 9 milljón a.e./sólarhring skipt niður í 2-3 skammta

Sjúklingum sem eru alvarlega veikir skal gefa hleðsluskammtinn 9 milljón a.e. Hentugasta tímabilið fyrir fyrsta viðhaldsskammtinn hefur ekki verið ákvarðað.

Líkön benda til þess að í sumum tilvikum kann að vera nauðsynlegt að gefa sjúklingum með góða nýrnastarfsemi hleðslu- og viðhaldsskammta allt að 12 milljón a.e. Klínísk reynsla af slíkum skömmtum er þó afar takmörkuð og öryggi þeirra hefur ekki verið staðfest.

Hleðsluskammturinn á við um sjúklinga með eðlilega og skerta nýrnastarfsemi, þ.m.t. þá sem eru í skilunarmeðferð.

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi er nauðsynleg, en upplýsingar um lyfjahvörf hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eru mjög takmarkaðar.

Eftirfarandi skammtaaðlaganir eru settar fram sem leiðbeinandi.

Skammtalækkun er ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín: Mælt er með skömmtun tvisvar sinnum á sólarhring.

Kreatínínúthreinsun (ml/mín.)	Sólarhringsskammtur
< 50-30	5,5-7,5 milljón a.e.
<30-10	4,5-5,5 milljón a.e.
<10	3,5 milljón a.e.

m.a.e. = milljón a.e.

Blóðskilun og samfelld blóðskilun og -súun

Kólistín virðist skiljast út með hefðbundinni blóðskilun og bláæðar-bláæðar blóðskilun og -súun (CVVHF, CVVHDF). Afar takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf þýðis úr rannsóknum á litlum hópi sjúklinga í skilunarmeðferð. Ekki er hægt að setja fram ákveðnar skammtaleiðbeiningar. Íhuga má eftirfarandi fyrirkomulag.

Blóðskilun

Dagar án blóðskilunar: 2,25 milljón a.e./sólarhring (2,2-2,3 milljón a.e./sólarhring).

Dagar með blóðskilun: 3 milljón a.e./sólarhring á dögum með blóðskilun, sem gefa skal eftir blóðskilunina.

Mælt er með skömmun tvisvar sinnum á sólarhring.

CVVHF/ CVVHDF

Eins og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Mælt er með skömmun þrisvar sinnum á sólarhring.

Skert lifrarstarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við notkun kólistímetat natríums hjá þessum sjúklingum.

Aldraðir

Skammtaaðlögun hjá eldri sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi er ekki talin nauðsynleg.

Börn

Upplýsingar til grundvallar skammtaáætlun handa börnum eru mjög takmarkaðar. Taka skal tillit til þroska nýrna þegar skammtur er ákvarðaður. Skammturinn skal byggjast á líkamsþyngd án fitu (lean body weight).

Börn ≤ 40 kg

75.000-150.000 a.e./kg/sólarhring skipt í 3 skammta.

Hjá börnum með líkamsþyngd yfir 40 kg skal íhuga notkun ráðlagðra skammta handa fullorðnum.

Greint hefur verið frá notkun skammta >150.000 a.e./kg/sólarhring hjá börnum með slímseigjukvilla (cystic fibrosis).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun eða umfang hleðsluskammta hjá alvarlega veikum börnum.

Engar skammtaleiðbeiningar hafa verið ákvarðaðar hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi.

Athugið: Eftirfarandi skammtaleiðbeiningar fyrir gjöf í mænugöng og í heilahol skulu koma fram í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC), þar sem lyfjaform þeirra lyfja sem fjallað er um í þessum verklagsreglum hentar þessum íkomuleiðum (á grundvelli sýrustigsins (pH), fjarveru rotvarnar- og

andoxunarefna og rúmmáls til inndælingar).

Gjöf í mænugöng og heilahólf

Á grundvelli takmarkaðra upplýsinga er eftirfarandi skammtur ráðlagður fyrir fullorðna:

Gjöf í heilahólf

125.000 a.e./sólarhring

Skammtar gefnir í mænugöng mega ekki vera stærri en ráðlagðir skammtar til notkunar í heilahólf.

Ekki er hægt að gefa sérstakar ráðleggingar um skammta fyrir börn með gjöf í mænugöng og heilahólf.

Lyfjagjöf

[Nafn lyfs] er gefið í bláæð með hægu innrennsli á 30 – 60 mínútum.

Kólistímetat natríum gengst undir vatnsrof yfir í virka efnið kólistín í vatnslausn. Við undirbúning skammta, einkum ef sameina þarf innihald margra hettuglasa, skal blöndun á skammtinum fara fram við stranga smitgát (sjá kafla 6.6).

Umreiknitafla fyrir skammta:

Í ESB má einungis ávísa og gefa skammt af kólistímetat natríum (CMS) í alþjóðlegum einingum (a.e.) Á merkimiðanum kemur fram fjöldi a.e. í hverju hettuglasi.

Ruglingur og mistök við lyfjagjöf hafa átt sér stað vegna mismunandi skammtaframsetningar hvað varðar virkni. Í Bandaríkjunum og annars staðar í heiminum er skammturinn gefinn upp sem mg af grunnvirkni (base activity) kólistíns (mg CBA).

Eftirfarandi umreiknitafla er sett fram til upplýsinga og gildin eru einungis áætluð og til hliðsjónar.

Umreiknitafla fyrir CMS:

Virkni		≈ þyngd CMS (mg)*
a.e.	≈ 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

* Áætluð virknilyfjaefnisins = 12.500 a.e./mg

Kafla 4.3 Frábendingar

Athugið: Eyða skal öllum frábendingum vegna vöðvaslensfárs séu þær til staðar og þeim skipt út fyrir varnaðarorð í kafla 4.4, eins og fram kemur hér á eftir.

Kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Athugið: Endurskoða skal orðalag kaflans í öllum samantektum á eiginleikum lyfs fyrir gjöf CMS/kólistíns í bláæð, þannig að hann innihaldi eftirfarandi viðvaranir:

Íhuga skal samhliða gjöf kólistímetat natríums í bláæð með öðrum bakteríulyfjum þegar mögulegt er og að teknu tilliti til eftirstandandi næmis sjúkdómsvaldsins við meðferð. Þar sem tilkynnt hefur verið um

myndun ónæmis gegn kólistíni sem gefið er í bláæð, einkum þegar það er notað sem einlyfjameðferð, skal íhuga samhliða gjöf með öðru bakteríulyfi til að koma í veg fyrir að ónæmi komi fram.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi kólistímetat natríums í bláæð. Ráðlagðir skammtar í öllum undirhópum byggjast jafnt á takmörkuðum upplýsingum (klínískum- og upplýsingum um lyfjahvörf/lyfhrif). Einkum eru takmarkaðar upplýsingar um öryggi við notkun á stórum skömmtum (> 6 milljón a.e./sólarhring), notkun á hleðsluskammti og fyrir sérstaka hópa (sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og börn). Aðeins skal nota kólistímetat natríum þegar önnur, almennari sýklalyf virka ekki eða eiga ekki við.

Fylgjast skal með nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum við upphaf meðferðar og reglulega meðan á meðferð stendur. Skammt kólistímetat natríums skal aðlaga í samræmi við kreatínínúthreinsun (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með blóðþurrð eða þeir sem fá önnur lyf sem geta haft eiturverkanir á nýru eru í aukinni hættu á eiturverkunum á nýru af völdum kólistíns (sjá kafla 4.5 og 4.8). Tilkynnt hefur verið um eiturverkanir á nýru í tengslum við uppsafnaðan skammt og meðferðarlengd í nokkrum rannsóknum. Meta skal ávinning af langvarandi meðferð á móti hugsanlega aukinni hættu á eiturverkunum á nýru.

Gæta skal varúðar við notkun kólistímetat natríums hjá ungbörnum <1 árs þar sem nýrnastarfsemi er ekki fullþroskuð hjá þessum aldurshópi. Ennfremur eru áhrif óþroskaðrar nýrna- og efnaskiptastarfsemi á umbreytingu kólistímetat natríums í kólistín ekki þekkt.

Ef ofnæmisviðbrögð koma fram, skal stöðva meðferð með kólistímetat natríum og gera viðeigandi ráðstafanir.

Tilkynnt hefur verið um að hár styrkur kólistímetat natríums í sermi, sem getur komið fram í tengslum við ofskömmtun eða ef ekki hefur verið dregið úr skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, geti valdið eiturverkunum á taugar eins og andlitsdofa, vöðvaslappleika, svima, óskýru tali, óstöðugleika í æðastjórn, sjóntruflunum, rugli, geðrofi og öndunarstöðvun. Hafa skal eftirlit með dofa í kringum munn og í útlimum, sem eru einkenni ofskömmtunar (sjá kafla 4.9).

Þekkt er að kólistímetat natríum dregur úr losun asetýlkólíns framan við taugavöðvamót og því er skal gæta ítrustu varúðar við notkun handa sjúklingum með vöðvaslensfár og aðeins ef brýna nauðsyn ber til.

Tilkynnt hefur verið um öndunarstöðvun eftir gjöf kólistímetat natríums í vöðva. Skert nýrnastarfsemi eykur hættu á öndunarstöðvun og tauga- og vöðvahömlun eftir gjöf kólistímetat natríums.

Nota skal kólistímetat natríum með sérstakri varúð hjá sjúklingum með porfýríu.

Tilkynnt hefur verið um sýklalyfjatengda ristilbólgu og sýndarhimnuristilbólgu í tengslum við nær öll sýkladrepani lyf og getur komið fram við notkun kólistímetat natríums. Þær geta verið vægar en einnig lífshættulegar. Mikilvægt er að íhuga þessa sjúkdómsgreiningu hjá sjúklingum sem fá niðurgang við eða eftir notkun kólistímetat natríums (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hætta meðferð og hefja sértæka meðferð við *Clostridium difficile*. Ekki má gefa lyf sem hamla þarmahreyfingum.

Athugið: Ef gjöf í mænugöng er tekin með í samantekt á eiginleikum lyfsins, skal eftirfarandi einnig koma fram:

Kólistímetat natríum gefið í bláæð kemst ekki yfir blóð-heila þröskuldinn að neinu marki sem hefur klíníska þýðingu. Gjöf kólistímetat natríums í mænugöng eða heilahólf við meðferð á heilahimnubólgu var ekki kerfisbundið rannsökuð í klínískum rannsóknum og er einungis studd af einstökum tilvikum. Upplýsingar sem styðja skammtastærðir eru afar takmarkaðar. Algengasta aukaverkunin eftir gjöf CMS var bakteríulaus heilahimnubólgu (sjá kafla 4.8).

Kafla 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Athugið: Endurskoða skal orðalag kaflans í öllum samantektum á eiginleikum lyfs fyrir gjöf CMS/kólistíns í bláæð, þannig að hann innihaldi eftirfarandi setningar:

Gæta skal ítrustu varúðar við samhliða notkun kólistímetat natríums í bláæð með öðrum lyfjum sem gætu hugsanlega haft eiturverkanir á nýru eða taugar.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun með öðrum samsetningum kólistímetat natríums, þar sem lítil reynsla er fyrir hendi og möguleiki er á samanlögðum eiturverkunum.

Engar *in vivo* rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. Umbreyting kólistímetat natríums yfir í virka efnið, kólistín, hefur ekki verið skýrt. Úthreinsun kólistíns, m.a. í nýrum, er einnig óþekkt. Kólistímetat natríum eða kólistín jók ekki á virkni þeirra P 450 (CYP) ensíma sem prófuð voru (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4/5) í *in vitro* rannsóknum á lifrarfrumum úr mönnum.

Hafa skal í huga tilhneigingu til milliverkana við önnur lyf þegar [Nafn lyfs] er gefið samhliða lyfjum sem vitað er að hamla eða virkja umbrotsensím lyfja eða lyfjum sem eru þekkt hvarfefni fyrir efnaskipti í nýrum (renal carrier mechanism).

Vegna áhrifa kólistíns við losun asetýlkólíns, skal gæta varúðar við notkun vöðvaslakandi lyfja sem ekki valda afskautun hjá sjúklingum sem fá kólistímetat natríum, þar sem áhrif þeirra gætu lengst (sjá kafla 4.4).

Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með kólistímetatnatríum og makrólíðum eins og azítromýsín og klaritromýsín eða flúórókínólónum eins og norfloxasín og síprófloxasín hjá sjúklingum með vöðvaslensfár (sjá kafla 4.4).

Kafla 5.1 Lyfhrif

Athugið: Endurskoða skal orðalag kaflans í öllum samantektum á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir gjöf CMS/kólistíns í bláæð, þannig að hann innihaldi eftirfarandi setningar:

Flokkun eftir verkun: bakteríulyf til altækrar notkunar, önnur bakteríulyf, pólýmyxín,

ATC-flokkur: J01XB01

Verkunarháttur

Kólistín er hringlaga fjölpeptíð bakteríulyf sem tilheyrir flokki pólýmyxína. Pólýmyxín virka með því að eyðileggja frumuhimnuna, sem leiðir til lífeðlisfræðilegra áhrifa sem hafa banvæn áhrif á bakteríuna. Pólýmyxín eru sértæk fyrir loftháðar Gram-neikvæðar bakteríur sem hafa vatnsfælna ytri himnu.

Ónæmi

Einkenni ónæmra baktería eru breytingar á fosfathópum lípópólísakkaríða, sem skipt er út fyrir etanólamín eða amínóarabínósa. Náttúrulega ónæmar Gram-neikvæðar bakteríur, svo sem *Proteus mirabilis* og *Burkholderia cepacia*, hafa að fullu skipt út lípíðfosfati fyrir etanólamín eða amínóarabínósa.

Gert er ráð fyrir víxlónæmi milli kólistíns (pólýmyxíns E) og pólýmyxíns B. Þar sem verkunarmáti pólýmyxína er ólíkur verkunarmáta annarra bakteríulyfja, er ekki gert ráð fyrir að ónæmi gegn kólistíni og pólýmyxíni vegna ofangreinds verkunarháttar leiði til ónæmis gegn öðrum lyfjaflokkum.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Greint hefur verið frá þéttni-háðum bakteríudrepandi áhrifum pólýmyxína á næmar bakteríur. fAUC/MIC telst samsvara klínískri verkun.

EUCAST næmismörk

	Næm (S)	Ónæm (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp	S≤4	R>4 mg/l

^a Næmismörk gilda fyrir skammtinn 2-3 milljón a.e. x 3. Hleðsluskammtur (9 milljón a.e.) kann að vera nauðsynlegur.

Næmi

Algengi áunnins ónæmis getur verið breytilegt eftir landsvæðum og er mismunandi á hverjum tíma fyrir ákveðnar tegundir og upplýsingar um ónæmi á hverjum stað eru æskilegar, sérstaklega þegar um alvarlegar sýkingar er að ræða. Leita skal eftir sérfræðiáliti eins og þörf þykir þegar algengi áunnins ónæmis er slíkt að vafi leikur á gagnsemi lyfsins, a.m.k. þegar um tilteknar gerðir sýkinga er að ræða.

Algengar næmar tegundir
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Tegundir þar sem áunnið ónæmi getur verið vandamál
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (áður <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Ónæmar bakteríur
<i>Burkholderia cepacia</i> og skyldar tegundir
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Kafli 5.2 Lyfjahlvörf

Athugið: Endurskoða skal orðalag kaflans í öllum samantektum á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir gjöf CMS/kólistíns í bláæð, þannig að hann innihaldi eftirfarandi setningar:

Upplýsingar um lyfjahlvörf kólistímetat natríums (CMS) og kólistíns er takmarkaðar. Vísbendingar eru um að lyfjahlvörf hjá alvarlega veikum sjúklingum séu frábrugðin lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með vægari lífeðlisfræðilega truflun og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Eftirfarandi upplýsingar eru byggðar á rannsóknum þar sem HPLC var notað til að ákvarða plasmabéttni CMS/kólistíns.

Eftir innrennsli kólistímetat natríums umbreyttist óvirka forlyfið yfir í virka efnið kólistín. Sýnt hefur verið fram á að hámarksplasmabéttni kólistíns tefjist og komi fram allt að 7 klst. eftir gjöf kólistímetat natríums hjá alvarlega veikum sjúklingum.

Dreifing

Dreifingarrúmmál kólistíns hjá heilbrigðum einstaklingum er lítið og samsvarar að mestu leyti utanfrumuvökva (ECF). Dreifingarrúmmál er verulega aukið hjá alvarlega veikum einstaklingum. Próteinbinding er í meðallagi og minnkar við hærri styrk. Þegar heilahimnubólga er ekki til staðar er gegnflæði yfir í heila- og mænuvökvann (CSF) í lágmarki, en eykst ef heilahimnubólga er til staðar.

Sýnt hefur verið fram á að bæði CMS og kólistín hafa línuleg lyfjahlvörf á skammtabili sem hefur klíniska þýðingu.

Brotthvarf

Áætlað er að um 30% af kólistímetat natríum umbreytist í kólistín hjá heilbrigðum einstaklingum, úthreinsun þess er háð kreatínínúthreinsun og eftir því sem nýrnastarfsemi minnkar, er stærri hluta CMS umbreytt í kólistín. Hjá sjúklingum með mjög lélega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) gæti umfang umbreytingar verið allt að 60 til 70%. CMS skilst að mestu leyti út um nýru með gauklasíun. Hjá heilbrigðum einstaklingum skilst 60% til 70% af CMS óbreytt út í þvagi innan 24 klukkustunda.

Brotthvarf virks kólistíns hefur ekki verið skýrt að fullu. Kólistín er að verulegu leyti endurupptekið í nýrnapiplum og er annaðhvort hreinsað út utan nýrna eða umbrotið í nýrum þar sem möguleiki er á uppsöfnun þess. Kólistínúthreinsun minnkar við skerta nýrnastarfsemi, hugsanlega vegna aukinnar umbreytingar CMS.

Helmingunartími kólistíns hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 3 klst. og hjá sjúklingum með slímseigjukvilla u.þ.b. 4 klst., heildarúthreinsun er u.þ.b. 3 l/klst. Hjá alvarlega veikum sjúklingum hefur verið greint frá lengdum helmingunartíma í allt að 9-18 klst.

Fylgiseðill

1. Upplýsingar um [Nafn lyfs] og við hverju það er notað

Athugið: Breyta skal gildandi fylgiseðli (bæta við, skipta út eða eyða texta eins og við á) til að endurspegla orðalagið hér á eftir:

[Nafn lyfs] er gefið með inndælingu til að meðhöndla ákveðnar tegundir alvarlegra sýkinga af völdum tiltekinna baktería. [Nafn lyfs] er notað þegar önnur sýklalyf henta ekki.

2. Áður en byrjað er að nota [Nafn lyfs]

Athugið: Breyta skal gildandi fylgiseðli (bæta við, skipta út eða eyða texta eins og við á) til að endurspegla orðalagið hér á eftir: Eyða skal öllum frábendingum vegna vöðvaslensfárs séu þær til staðar og skipta þeim út fyrir varnaðarorð, eins og fram kemur hér á eftir.

Ekki má nota [Nafn lyfs]

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir kólistímetat natríum, kólistíni eða öðrum pólýmyxínium.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en [Nafn lyfs] er notað.

- Ef þú ert með eða hefur verið með nýrnakvilla.
- Ef þú ert með vöðvaslensfár
- Ef þú ert með purpuraveiki (porfýríu)

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar nota skal [Nafn lyfs] hjá fyrirburum og nýburum, þar sem nýrun eru enn ekki fullþroskuð.

Notkun annarra lyfja samhliða [Nafn lyfs]

- lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi þína. Ef þessi lyf eru tekin samhliða [Nafn lyfs], getur það aukið hættuna á nýrnaskemmdum
- lyf sem geta haft áhrif á taugakerfið. Ef þessi lyf eru tekin samhliða [Nafn lyfs], getur það aukið hættuna á aukaverkunum frá taugakerfinu
- lyf sem kallast vöðvaslakandi lyf, sem eru oft notuð ísvæfingum. [Nafn lyfs] getur aukið áhrif þessara lyfja. Ef þú þarft að gangast undir svæfingu, skaltu láta svæfingalækinn vita að þú notir [Nafn lyfs]

Ef þú ert með vöðvaslensfár og tekur önnur sýklalyf sem kallast makrólíðar (t.d. azítromýcín, clarítromýcín eða erytómýcín) eða sýklalyf sem kallast flúorkínólón (t.d. ofloxacín, norfloxasín og cíprófloxacín), eykur notkun [Nafn lyfs] enn á hættuna á vöðvaslappleika og öndunarerfiðleikum.

Að fá [Nafn lyfs] með innrennsli samhliða [Nafn lyfs] með innöndun getur aukið hættuna á aukaverkunum.

3. Hvernig nota á [Nafn lyfs]

Athugið: Breyta skal gildandi fylgiseðli (bæta við, skipta út eða eyða texta eins og við á) til að endurspeglar orðalagið hér á eftir: Skammtastærðir settar upp í töflu gætu talist viðunandi.

[Nafn lyfs] er gefið af læknum sem innrennsli í bláæð á 30 – 60 mínútum.

Venjulegur sólarhringsskammtur fyrir fullorðna er 9 milljónir einingar, skipt í tvo eða þrjá skammta. Ef þú ert mjög veik(ur), verður þér gefinn stærri skammtur upp á 9 milljón einingar strax í upphafi meðferðar.

Í sumum tilvikum getur lækinn ákveðið að gefa þér stærri sólarhringsskammt upp á allt að 12 milljón einingar.

Venjulegur dagskammtur fyrir börn sem vega allt að 40 kg er 75.000 til 150.000 einingar fyrir hvert kíló líkamsþyngdar, skipt í þrjá skammta.

Stærri skammtar hafa stundum verið gefnir við slímseigjukvilla.

Börn og fullorðnir með nýrnakvilla, þ.m.t. þeir sem eru í himnuskilun, fá yfirleitt minni skammta. Lækinn mun fylgjast með nýrnastarfsemi þinni reglulega meðan þú færð [Nafn lyfs].

Breytingar samþykktar af sérfræðinganefnd Lyfjastofnunar Evrópu um lyf fyrir menn (CHMP) varðandi upplýsingar um lyf sem innihalda kólistímetat natríum (CMS) sem innöndunarlausn eða fyrir eimgjafa

Samantekt á eiginleikum lyfs

Athugið: Orðalagi þessa kafla skal skipt út fyrir eftirfarandi orðalag:

Kaflí 4.1 Ábendingar

[Nafn lyfs] er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og börnum með langvarandi lungnasýkingar vegna *Pseudomonas aeruginosa* hjá sjúklingum með slímseigjukvilla (sjá kafla 5.1).

Hafa skal í huga opinberar leiðbeiningar um viðeigandi notkun bakteríulyfja.

Kaflí 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Athugið: Orðalagi þessa kafla skal skipt út fyrir eftirfarandi orðalag:

Mælt er með því að kólistímetat natríum (CMS) sé gefið undir eftirliti lækna með viðeigandi reynslu í notkun þess.

Skammtar

Skammtinum má breyta til samræmis við alvarleika sjúkdóms og klínískrar svörunar.

Ráðlagt skammtabil:

Gjöf með innöndun

Fullorðnir, unglingar og börn ≥ 2 ára

1-2 milljón a.e. tvisvar sinnum á sólarhring (mest 6 milljón a.e./sólarhring)

Börn < 2 ára

0,5-1 milljón a.e. tvisvar sinnum á sólarhring (mest 2 milljón a.e./sólarhring)

Fylgja skal viðeigandi klínískum leiðbeiningum um meðferðaráætlanir, þ.m.t. meðferðarlengd, tíðni og samhlíða gjöf annarra bakteríulyfja.

Aldraðir

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg

Skert nýrnastarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg, þó skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg

Lyfjagjöf

Til innöndunar.

[Upplýsingar um hentuga(n) eimgjafa og úttök gætu fylgt]

Kólistímetat natríum gengst undir vatnsrof yfir í virka efnið kólistín í vatnslausn. Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og meðhöndlun þynntrar lausnar, sjá kafla 6.6.

Ef öðrum meðferðarúrræðum er beitt, skal beita þeim í þeirri röð sem lækurinn mælir með.

Umreiknitafla fyrir skammta:

Í ESB má einungis ávísa og gefa skammt af kólistímetat natríum (CMS) í alþjóðlegum einingum (a.e.). Á merkimiðanum kemur fram fjöldi a.e. í hverju hettuglasi.

Ruglingur og mistök við lyfjagjöf hafa átt sér stað vegna mismunandi skammtaframsetningar hvað varðar virkni. Í Bandaríkjunum og annars staðar í heiminum er skammturinn gefinn upp sem mg af grunnvirkni (base activity) kólistíns (mg CBA).

Eftirfarandi umreiknitafla er sett fram til upplýsinga og gildin eru einungis áætluð og til hliðsjónar.

Umreiknitafla fyrir CMS:

Virkni		≈ þyngd CMS (mg)*
a.e.	≈ 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

* Áætluð virkni lyfjaefnisins = 12.500 a.e./mg

Fylgiseðill

1. Upplýsingar um [Nafn lyfs] og við hverju það er notað

Athugið: Breyta skal gildandi fylgiseðli (bæta við, skipta út eða eyða texta eins og við á) til að endurspeglar orðalagið hér á eftir:

[Nafn lyfs] er gefið með innöndun til að meðhöndla langvinna lungnasýkingu hjá sjúklingum með slímseigjukvilla. [Nafn lyfs] er notað þegar þessar sýkingar eru af völdum ákveðinna baktería sem kallast *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Áður en byrjað er að nota [Nafn lyfs]

Athugið: Breyta skal gildandi fylgiseðli (bæta við, skipta út eða eyða texta eins og við á) til að endurspeglar orðalagið hér á eftir: Eyða skal öllum frábendingum vegna vöðvaslensfárs séu þær til staðar og skipta þeim út fyrir varnaðarorð, eins og fram kemur hér á eftir.

Ekki má nota [Nafn lyfs]

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir kólistímetat natríum, kólistíni eða öðrum pólýmyxínum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en [Nafn lyfs] er notað.

- Ef þú ert með eða hefur verið með nýrnakvilla.
- Ef þú ert með vöðvaslensfár
- Ef þú ert með purpuraveiki (porfýríu)
- Ef þú ert með astma.

Gæta skal sérstakrar varúðar þegar nota skal [Nafn lyfs] hjá fyrirburum og nýburum, þar sem nýrun eru enn ekki fullþroskuð.

Notkun annarra lyfja samhliða [Nafn lyfs]

- lyf sem geta haft áhrif á nýrnastarfsemi þína. Ef þessi lyf eru tekin samhliða [Nafn lyfs], getur það aukið hættuna á nýrnaskemmdum.
- lyf sem geta haft áhrif á taugakerfið. Ef þessi lyf eru tekin samhliða [Nafn lyfs], getur það aukið hættuna á aukaverkunum frá taugakerfinu
- lyf sem kallast vöðvaslakandi lyf, sem eru oft notuð við í svæfingum. [Nafn lyfs] getur aukið áhrif þessara lyfja. Ef þú þarft að gangast undir svæfingu, skaltu láta svæfingalækninn vita að þú notir [Nafn lyfs]

Ef þú ert með vöðvaslensfár og tekur önnur sýklalyf sem kallast makrólíðar (t.d. azítromýcín, clarítromýcín eða erytórómýcín) eða sýklalyf sem kallast flúorkínólón (t.d. ofloxacín, norfloxacín og cíprófloxacín), eykur notkun [Nafn lyfs] enn á hættuna á vöðvaslappleika og öndunarerfiðleikum.

Að fá [Nafn lyfs] með innrennsli samhliða [Nafn lyfs] með innöndun getur aukið hættuna á aukaverkunum.

3. Hvernig nota á [Nafn lyfs]

Athugið: Breyta skal gildandi fylgiseðli (bæta við, skipta út eða eyða texta eins og við á) til að endurspegla orðalagið hér á eftir: Skammtastærðir settar upp í töflu gætu talist viðunandi.

Venjulegur skammtur fyrir fullorðna, unglunga og börn 2 ára og eldri eru 1-2 milljón einingar tvisvar til þrisvar sinnum á sólarhring (hámark 6 milljónir einingar á sólarhring).

Venjulegur skammtur fyrir börn yngri en 2 ára er 0,5-1 milljón eininga tvisvar sinnum á sólarhring (hámark 2 milljón einingar á sólarhring).

Læknirinn gæti ákveðið að breyta skammtinum samkvæmt aðstæðum þínum. Ef þú tekur einnig önnur innöndunarlyf mun læknirinn segja þér í hvaða röð þú átt að taka þau.