

Vedlegg III

Endringer i relevante deler av preparatomtalen og pakningsvedleggene

Endringer vedtatt av CHMP i produktinformasjonen for produkter inneholdende KOLISTIMETATNATRIUM for injeksjon eller infusjon

Preparatomtale

Pkt. 4.1 Indikasjoner

Merk: Ordlyden i dette pkt.et bør erstattes med følgende ordlyd:

[Produktnavn] er indisert hos voksne og barn, inkludert nyfødte, i behandlingen av alvorlige infeksjoner som skyldes utvalgte aerobe gram-negative patogener hos pasienter med begrensede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler bør følges.

Pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Merk: Ordlyden i dette pkt.et bør erstattes med følgende ordlyd:

Dosen som skal administreres og behandlingsvarighet bør avhenge av alvorlighetsgraden av infeksjonen samt klinisk respons. Terapeutiske retningslinjer bør også følges.

Dosen uttrykkes i internasjonale enheter (IU) for kolistimetatnatrium. En konverteringstabell fra kolistimetatnatrium i IE til mg av kolistimetatnatrium så vel som til mg av «colistin base activity» (CBA) er inkludert til slutt i dette pkt.et.

Dosering

Følgende doseanbefalinger er basert på begrensede befolknings-farmakokinetiske data fra kritisk syke pasienter (se pkt. 4.4):

Voksne og ungdom

Vedlikeholdsdose 9 mIU/dag i 2-3 delte doser

Kritisk syke pasienter bør gis en ladningsdose på 9 mIU.

Det mest passende tidsintervallet fram til første vedlikeholdsdose er ikke blitt fastslått.

Modeller antyder at ladnings- og vedlikeholdsdoser opptil 12 mIU kan være påkrevet hos pasienter med god nyrefunksjon i noen tilfeller. Den kliniske erfaringen med slike doser er imidlertid svært begrenset, og sikkerhet er ikke fastslått.

Ladningsdosen gjelder pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får nyreerstatningsterapi.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer ved nedsatt nyrefunksjon er nødvendig, men tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er svært begrensede.

Følgende dosejusteringer er foreslått som veiledende.

Dosereduksjoner er anbefalt for pasienter med kreatininclearance <50 ml/min:

Dosering to ganger daglig er anbefalt.

Kreatininclearance (ml/min)	Daglig dose
<50-30	5,5-7,5 mIU
<30-10	4,5-5,5 mIU
<10	3,5 mIU

mIU = millioner IU

Hemodialyse og kontinuerlig hemodiafiltrasjon

Kolistin synes å være dialyserbart gjennom konvensjonell hemodialyse og kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon (CVVHF, CVVHDF). Det foreligger svært begrensede data fra befolkningsfarmakokinetiske studier fra et svært lite antall pasienter som får nyreerstatningsterapi. Klare doseanbefalinger kan ikke gis. Følgende regimer kan vurderes.

Hemodialyse

Dager uten hemodialyse: 2,25 mIU/dag (2,2-2,3 mIU/dag).

Dager med hemodialyse: 3 mIU/dag på dager med hemodialyse, gis etter dialysen.

Dosering to ganger daglig er anbefalt.

CVVHF/CVVHDF

Som hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosering tre ganger daglig er anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av kolistimetatnatrium til disse pasientene.

Eldre personer

Dosejusteringer hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon er ikke antatt nødvendig.

Pediatrik populasjon

Data som støtter doseregimer hos pediatriske pasienter er svært begrensede. Nyrenes modenhet bør tas i betraktning ved valg av dose. Dosen bør baseres på mager kroppsvekt.

Barn ≤ 40kg

75 000-150 000 IU/kg/dag delt inn i 3 doser.

Hos barn med kroppsvekt over 40 kg bør bruk av doseanbefalinger for voksne vurderes.

Bruk av doser >150 000 IU/kg/dag er blitt rapportert hos barn med cystisk fibrose.

Det foreligger ingen data om bruk av eller størrelsen på en ladningsdose for kritisk syke barn.

Doseanbefalinger for barn med nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt fastslått.

Merk: Følgende doseringsanbefalinger for intratekal og intraventrikulær administrering bør inkluderes i SmPC da den nåværende farmasøytiske formuleringen for alle preparater inkludert i denne prosedyren er passende for disse administrasjonsveiene (basert på pH, fravær av konserveringsmidler og antioksidant og injeksjonsvolum).

Intratekal og intraventrikulær administrering

Følgende dose anbefales for voksne, basert på begrensede data:

Intraventrikulær vei

125 000 IU/dag

Intratekalt administrerte doser bør ikke overstige dosene som er anbefalt for intraventrikulær bruk.

Spesifikke doseringsanbefalinger for intratekale og intraventrikulære administreringsveier hos barn kan ikke gis.

Administrasjonsmåte

[Produktnavn] administreres intravenøst som langsom infusjon over 30 – 60 minutter.

kolistimetatnatrium gjennomgår hydrolyse til den aktive substansen kolistin i vandig oppløsning. Ved dosetilberedning, særlig der det er behov for en kombinasjon av flere hetteglass, må tilberedning av den nødvendige dosen foregå med streng aseptisk teknikk (se pkt. 6.6).

Konverteringstabell for doser:

Innen EU må dosen av kolistimetatnatrium kun foreskrives og administreres i internasjonale enheter (IU). Etiketten angir antall IU per hetteglass.

Forvirring og feilmedisinering har forekommet på grunn av ulike uttrykk for doser når det gjelder potens. I USA og andre deler av verden, er dosen uttrykt i milligram av «colistin base activity» (mg CBA).

Følgende konverteringstabell er laget for informasjon, og verdiene bør kun vurderes som nominelle og omtrentlige.

Konverteringstabell for kolistimetatnatrium

Potens		≈ masse av kolistimetatnatrium (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

* Nominell potens for legemiddelet = 12 500 IU/mg

Pkt. 4.3 Kontraindikasjoner

Merk: Dersom til stede, skal enhver kontraindikasjon ved *myasthenia gravis* slettes og erstattes med en advarsel i pkt. 4.4, som antydnet nedenfor.

Pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Merk: Ordlyden i dette pkt. et bør revideres i alle SmPC for preparater for intravenøs administrasjon av **KOLISTIMETATNATRIUM /kolistin** slik at følgende advarsler blir inkludert:

Samtidig administrasjon av intravenøs kolistimetatnatrium med et annet antibakterielt middel bør vurderes når dette er mulig, ved å ta i betraktning patogenets(enes) resterende mottakelighet under behandling. Da en utvikling av resistens overfor intravenøst kolistin er blitt rapportert, særlig når det brukes som monoterapi, bør samtidig administrasjon med andre antibakterielle midler også vurderes for å unngå utvikling av resistens.

Det foreligger begrensede, kliniske data om effekten av og sikkerheten ved intravenøs kolistimetatnatrium. Anbefalte doser for alle subpopulasjoner er likeledes basert på begrensede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Det foreligger særlig begrensede data om bruk av høye doser (>6 mIU/dag) og bruk av støtdose, og om særskilte populasjoner (pasienter med nedsatt nyrefunksjon og den pediatrike populasjonen). Kolistimetatnatrium bør kun tas i bruk når andre, mer vanlig foreskrevne typer antibiotika ikke er effektive eller ikke passende.

Overvåking av nedsatt nyrefunksjon bør gjennomføres ved starten av behandlingen og regelmessig i løpet av behandlingen hos alle pasienter. Dosen av kolistimetatnatrium bør justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Pasienter som er hypovolemiske eller pasienter som får andre, potensielt nefrotoksiske legemidler har økt risiko for nefrotoksisitet fra kolistin (se pkt. 4.5 og 4.8). Nefrotoksisitet er blitt knyttet til kumulativ dose og behandlingsvarighet i noen studier. Fordelene ved langvarig behandling bør veies opp mot en eventuell økt risiko for nyretoksisitet.

Forsiktighet anbefales ved administrering av kolistimetatnatrium til spedbarn <1 år, da nyrefunksjonen ikke er fullt utviklet hos denne aldersgruppen. Videre er ikke effekten av omdannelsen av kolistimetatnatrium til kolistin på utviklet nyre- og metabolsk funksjon kjent.

Ved allergisk reaksjon må behandling med kolistimetatnatrium avvikles og hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Høye serumkonsentrasjoner av kolistimetatnatrium, som kan knyttes til overdosering eller svikt i å redusere doseringen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, har blitt vist å kunne føre til nevrotoksiske effekter som ansiktsparestesi, muskelsvakheter, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apné. Det bør overvåkes for perioral parestesi og parestesi i ekstremitetene, som er tegn på overdose (se pkt. 4.9).

Kolistimetatnatrium kan redusere den presynaptiske frigivelsen av acetylkolin ved den nevromuskulære endeplaten, og bør brukes med den største forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis, og bare der det er tydelig nødvendig.

Intramuskulær administrasjon av kolistimetatnatrium kan føre til respirasjonsstans. Nedsatt nyrefunksjon øker muligheten for apné og nevromuskulær blokkade etter administrasjon av kolistimetatnatrium.

Kolistimetatnatrium bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er blitt påvist i tilknytning til nesten alle antibakterielle midler og kan oppstå ved kolistimetatnatrium. De kan variere fra mild til livstruende i alvorlighetsgrad. Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler diaré under eller etter bruk av kolistimetatnatrium (se pkt. 4.8). Avvikling av terapi og administrering av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken, skal ikke gis.

Merk: Dersom intratekal administrasjon er inkludert i SmPC for preparatet, bør følgende også inkluderes:

Intravenøs kolistimetatnatrium krysser ikke blod-hjerne-barrieren i klinisk relevant grad. Bruk av intratekal eller intraventrikulær administrasjon av kolistimetatnatrium i behandlingen av hjernehinnebetennelse er ikke blitt undersøkt systematisk i kliniske studier og er kun støttet av tilfellestudier. Data som støtter doseringen er svært begrensede. Den hyppigst observerte uønskede bivirkningen av kolistimetatnatrium-administrasjon er aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).

Punkt 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Ordlyden i dette punktet bør revideres for alle SmPC for preparater for intravenøs administrasjon av KOLISTIMETATNATRIUM /kolistin slik at følgende inkluderes:

Samtidig bruk av intravenøs kolistimetatnatrium med andre potensielle nefrotoksiske eller nevrotoksiske legemidler bør gjennomføres med største forsiktighet.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med andre formuleringer av kolistimetatnatrium, da det fins lite erfaring og det foreligger en mulighet for summativ toksisitet.

Det er ikke blitt utført *in vivo* interaksjonsstudier. Mekanismen for omdannelse av kolistimetatnatrium til den aktive substansen, kolistin, er ikke blitt beskrevet. Mekanismen for kolistinclearance, inkludert renal håndtering, er likeledes ukjent. Kolistimetatnatrium eller kolistin induserer ikke aktiviteten til noen P 450 (CYP) enzymer testet (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4/5) i *in vitro*-studier i humane hepatocytter.

Muligheten for legemiddelinteraksjoner bør gis oppmerksomhet når [Produktnavn] blir administrert samtidig med legemidler som kan hemme eller inducere enzymer som deltar i metabolisme av legemidler, eller med legemidler som kan være substrater for transportmekanismer i nyren.

På grunn av effekten av kolistin på frigivelsen av acetylkolin, bør ikke-depolariserende muskelavslappende midler brukes med forsiktighet hos pasienter som får kolistimetatnatrium, da effekten av disse kan bli forlenget (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium og makrolider som azitromycin og klaritromycin eller fluorokinoloner som norfloxacin og ciprofloxacin bør foretas med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Punkt 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Merk: Ordlyden i dette punktet bør revideres for alle SmPC for preparater for intravenøs administrasjon av KOLISTIMETATNATRIUM /kolistin slik at følgende inkluderes:

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, andre antibakterielle midler, polymyxiner.

ATC-kode: J01XB01

Virkningsmekanisme

Kolistin er et syklisk, antibakterielt polypeptid som tilhører polymyxin-gruppen. Polymyxiner ødelegger cellemembranen og de påfølgende fysiologiske effekter er dødelige for bakterien. Polymyxiner er selektive for gramnegative bakterier som har en hydrofob yttermembran.

Resistens

Resistente bakterier er karakterisert ved modifisering av fosfatgrupper i lipopolysakkarider, som blir erstattet med etanolamin eller aminoarabinose. Naturlig resistente gramnegative bakterier, for eksempel *Proteus mirabilis* og *Burkholderia cepacia*, viser fullstendig substitusjon av lipidfosfat med etanolamin eller aminoarabinose.

Kryssresistens mellom kolistin (polymyxin E) og polymyxin B forventes. Siden virkningsmekanismen til polymyxiner er forskjellig fra virkningsmekanismen til andre antibakterielle midler, vil ikke resistensen overfor kolistin og polymyxin ved ovennevnte mekanisme alene forventes å resultere i resistens overfor andre legemiddelklasser.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Polymyxiner kan ha en konsentrasjonsavhengig bakteriedrepende effekt på mottakelige bakterier. fAUC/MIC antas å være korrelert med klinisk effekt.

EUCAST-terskelverdier

	Følsom (S)	Resistent (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 Terskelverdier gjelder for dosering på 2-3 MIU x 3. Ladningsdose (9 MIU) kan være nødvendig.

Følsomhet

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Når det synes nødvendig, bør det søkes ekspertråd når lokal resistens er av slik art at det reises tvil om nytten av legemiddelet, i det minste ved enkelte typer infeksjoner.

Arter som vanligvis er følsomme
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Arter hvor ervervet resistens kan være et problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (tidligere <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organismer med iboende resistens
<i>Burkholderia cepacia</i> og beslektede arter
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Punkt 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Merk: Ordlyden i dette punktet bør revideres for alle SmPC for preparater for intravenøs administrasjon av KOLISTIMETATNATRIUM /kolistin slik at følgende inkluderes:

Informasjon om farmakokinetikken til kolistimetatnatrium og kolistin er begrenset. Det fins indikasjoner på at farmakokinetikken hos kritisk syke pasienter avviker fra den hos pasienter med mindre alvorlig fysiologisk ubalanse og fra den hos friske frivillige. Følgende data er basert på studier der HPLC er brukt for å fastsette plasmakonsentrasjoner av kolistimetatnatrium/kolistin.

Etter infusjon av kolistimetatnatrium blir det inaktive prodrug omdannet til aktivt kolistin. Maksimale plasmakonsentrasjoner av kolistin er blitt vist å inntreffe med en forsinkelse på opptil 7 timer etter administrasjon av kolistimetatnatrium hos kritisk syke pasienter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for kolistin hos friske individer er lite og korresponderer omtrentlig med ekstracellulær væske (ECF). Distribusjonsvolumet er betydelig forstørret hos kritisk syke individer. Proteinbindingen er moderat og reduseres ved høyere konsentrasjoner. Ved fravær av meningeal betennelse er penetrering inn til den cerebrospinale væsken (CSF) minimal, men den øker ved tilstedeværelse av meningeal betennelse.

Både KOLISTIMETATNATRIUM og kolistin viser lineær PK innen det klinisk relevante doseområdet.

Eliminasjon

Det er anslått at ca. 30 % av kolistimetatnatrium omdannes til kolistin hos friske individer, clearance avhenger av kreatininclearance, og ved redusering av nyrefunksjonen blir en større del av kolistimetatnatrium omdannet til kolistin. Hos pasienter med svært nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/min) kan omfanget av omdannelsen være så høyt som 60 til 70 %. Kolistimetatnatrium elimineres hovedsakelig via nyrene gjennom glomerulær filtrasjon. Hos friske individer blir 60 % til 70 % av kolistimetatnatrium utskilt uforandret i urinen innen 24 timer.

Eliminasjonen av aktivt kolistin er ufullstendig beskrevet. Kolistin gjennomgår omfattende renal tubulær reabsorpsjon og kan enten bli klarert ikke-renalt eller gjennomgå renal metabolisme med potensiale for renal akkumulering. Kolistinclearance reduseres ved nedsatt nyrefunksjon, muligens grunnet økt omdannelse av kolistimetatnatrium.

Halveringstiden til kolistin hos friske individer og hos individer med cystisk fibrose er rapportert å være rundt henholdsvis 3t og 4t, med total clearance på rundt 3 l/t. Hos kritisk syke pasienter er halveringstiden blitt rapportert til å være forlenget til rundt 9-18t.

Pakningsvedlegg

1. Hva [Produktnavn] er og hva det brukes mot

Merk: Eksisterende pakningsvedlegg skal endres (tekst settes inn, erstattes eller slettes der det er hensiktsmessig) slik at det reflekterer ordlyden nedenfor:

[Produktnavn] gis ved injeksjon for behandling av enkelte typer alvorlige infeksjoner forårsaket av visse bakterier. [Produktnavn] brukes når andre typer antibiotika ikke er egnede.

2. Hva du må vite før du bruker [Produktnavn]

Merk: Eksisterende pakningsvedlegg skal endres (tekst settes inn, erstattes eller slettes der det er hensiktsmessig) slik at det reflekterer ordlyden nedenfor. Dersom til stede, skal enhver kontraindikasjon ved myasthenia gravis slettes og erstattes med en advarsel, som indikert nedenfor.

Bruk ikke [Produktnavn]

- Dersom du er allergisk (hypersensitiv) overfor kolistimetatnatrium, kolistin eller andre polymyksiner.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker [Produktnavn]

- Dersom du har eller har hatt nyreproblemer.
- Dersom du lider av myasthenia gravis
- Dersom du lider av porfyri

Forsiktighet må utvises ved bruk av [Produktnavn] hos premature og nyfødte barn, da nyrene deres ennå ikke er fullt utviklet.

Andre legemidler og [Produktnavn]

- legemidler som kan påvirke hvordan nyrene dine fungerer. Det å ta slike legemidler samtidig med [Produktnavn] kan øke risikoen for skade på nyrene
- legemidler som kan påvirke nervesystemet ditt. Det å ta slike legemidler samtidig med [Produktnavn] kan øke risikoen for uønskede bivirkninger i nervesystemet
- legemidler som kalles muskelavslappende og som ofte brukes under narkose. [Produktnavn] kan øke effekten av disse legemidlene. Dersom du skal ha narkose, la anestesilegen vite at du står på [Produktnavn]

Dersom du lider av myasthenia gravis og tar andre antibiotika kalt makrolider (som azitromycin, klaritromycin eller erytromycin) eller antibiotika kalt fluorokinoloner (som ofloxacin, norfloxacin og ciprofloxacin), vil det å ta [Produktnavn] videre øke risikoen for muskelsvakhet og pustevansker.

Det å ta [Produktnavn] som infusjon samtidig som å få [Produktnavn] som inhalasjon kan øke risikoen for bivirkninger.

3. Hvordan du bruker [Produktnavn]

Merk: Eksisterende pakningsvedlegg skal endres (tekst settes inn, erstattes eller slettes der det er hensiktsmessig) slik at det reflekterer ordlyden nedenfor. En presentasjon av dosering i tabellform kan bli ansett som akseptabel.

Legen din gir deg [Produktnavn] som en infusjon i en vene over 30 – 60 minutter.

Vanlig daglig dose for voksne er 9 millioner enheter, delt inn i to eller tre doser. Dersom du er svært uvell, vil du bli gitt en større engangsdose på 9 millioner enheter ved starten av behandlingen.

I noen tilfeller kan legen avgjøre å gi en større daglig dose på opptil 12 millioner enheter.

Vanlig daglig dose for barn som veier opptil 40 kg er 75 000 til 150 000 enheter pr. kilo kroppsvekt, delt inn i tre doser.

Større doser har tidvis blitt gitt ved cystisk fibrose.

Barn og voksne med nyreproblemer, inkludert de som står på dialyse, blir vanligvis gitt mindre doser. Legen vil overvåke nyrefunksjonen din regelmessig mens du får [Produktnavn].

Endringer vedtatt av CHMP i produktinformasjonen for preparater som inneholder kolistimetatnatrium for væske til inhalasjon eller nebulisator, oppløsning

Preparatomtale

Merk: Ordlyden i dette punktet bør erstattes med følgende ordlyd:

Pkt. 4.1 Indikasjoner

[Produktnavn] er indisert for behandling hos voksne og barn av kroniske lungeinfeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* hos pasienter med cystisk fibrose (se pkt. 5.1).

Offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler bør følges.

Pkt. 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Merk: Ordlyden i dette pkt.et bør erstattes med følgende ordlyd:

Det anbefales at kolistimetatnatrium blir administrert under tilsyn av leger med relevant erfaring i bruk av legemiddelet.

Dosering

Dosen kan justeres avhengig av alvorlighetsgraden av tilstanden og klinisk respons.

Anbefalt doseområde:

Administrasjon via inhalasjon

Voksne, ungdom og barn ≥ 2 år

1-2 mIU to eller tre ganger om dagen (maks 6 mIU/dag)

Barn < 2 år

0,5-1 mIU to ganger daglig (maks 2 mIU/ dag)

Relevante kliniske retningslinjer for behandlingsregimer, inkludert behandlingsvarighet, periodisitet og samtidig administrasjon av andre antibakterielle midler bør følges.

Eldre personer

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig, men forsiktighet bør utvises hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke ansett som nødvendig

Administrasjonsmåte

Til inhalasjon.

[Informasjon om egnede nebulisatorer og utgangskaraktistikker kan inkluderes]

Kolistimetatnatrium gjennomgår hydrolyse til den aktive substansen kolistin i vandig oppløsning.

For særlige forsiktighetsregler for avhending og håndtering av rekonstituerte oppløsninger, se pkt. 6.6.

Dersom andre behandlinger tas, bør de tas i den rekkefølgen som legen anbefaler.

Konverteringstabell for doser:

Innen EU må dosen av kolistimetatnatrium kun foreskrives og administreres i internasjonale enheter (IU). Etiketten angir antall IU per hetteglass.

Forvirring og feilmedisinering har forekommet på grunn av ulike uttrykk for doser når det gjelder potens. I USA og andre deler av verden, er dosen uttrykt i milligram av «colistin base activity» (mg CBA).

Følgende konverteringstabell er laget for informasjon, og verdiene bør kun vurderes som nominelle og omtrentlige.

Konverteringstabell for kolistimetatnatrium

Potens		≈ masse av kolistimetatnatrium (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

* Nominell potens for legemiddelet = 12 500 IU/mg

Pakningsvedlegg

1. Hva [Produktnavn] er og hva det brukes mot

Merk: Eksisterende pakningsvedlegg skal endres (tekst settes inn, erstattes eller slettes der det er hensiktsmessig) slik at det reflekterer ordlyden nedenfor:

[Produktnavn] gis som inhalasjon for behandling av kroniske brystinfeksjoner hos pasienter med cystisk fibrose. [Produktnavn] brukes når disse infeksjonene skyldes en spesifikk bakterie kalt *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Hva du må vite før du bruker [Produktnavn]

Merk: Eksisterende pakningsvedlegg skal endres (tekst settes inn, erstattes eller slettes der det er hensiktsmessig) slik at det reflekterer ordlyden nedenfor. Dersom til stede, skal enhver kontraindikasjon ved myasthenia gravis slettes og erstattes med en advarsel, som indikert nedenfor.

Bruk ikke [Produktnavn]

- Dersom du er allergisk (hypersensitiv) overfor kolistimetatnatrium, kolistin eller andre polymyxiner.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker [Produktnavn]

- Dersom du har eller har hatt nyreproblemer.
- Dersom du lider av myasthenia gravis
- Dersom du lider av porfyri
- Dersom du lider av astma.

Forsiktighet må utvises ved bruk av [Produktnavn] hos premature og nyfødte barn, da nyrene deres ennå ikke er fullt utviklet.

Andre legemidler og [Produktnavn]

- legemidler som kan påvirke hvordan nyrene dine fungerer. Det å ta slike legemidler samtidig med [Produktnavn] kan øke risikoen for skade på nyrene.
- legemidler som kan påvirke nervesystemet ditt. Det å ta slike legemidler samtidig med [Produktnavn] kan øke risikoen for uønskede bivirkninger i nervesystemet
- legemidler som kalles muskelavslappende og som ofte brukes under narkose. [Produktnavn] kan øke effekten av disse legemidlene. Dersom du skal ha narkose, la anestesilegen vite at du står på [Produktnavn]

Dersom du lider av myasthenia gravis og tar andre antibiotika kalt makrolider (som azitromycin, klaritromycin eller erytromycin) eller antibiotika kalt fluorokinoloner (som ofloxacin, norfloxacin og ciprofloxacin), vil det å ta [Produktnavn] videre øke risikoen for muskelsvakhet og pustevansker.

Det å ta [Produktnavn] som infusjon samtidig som å få [Produktnavn] som inhalasjon kan øke risikoen for bivirkninger.

3. Hvordan du bruker [Produktnavn]

Merk: Eksisterende pakningsvedlegg skal endres (tekst settes inn, erstattes eller slettes der det er hensiktsmessig) slik at det reflekterer ordlyden nedenfor. En presentasjon av dosering i tabellform kan bli ansett som akseptabel.

Vanlig dose for voksne, ungdom og barn på 2 år eller eldre er 1-2 millioner enheter to eller tre ganger om dagen (maksimum 6 millioner enheter pr. dag).

Vanlig dose for barn under 2 år er 0,5-1 millioner enheter to ganger daglig (maksimum 2 millioner enheter pr. dag).

Legen kan avgjøre å justere dosen, avhengig av omstendighetene dine. Dersom du også tar andre inhalerte legemidler, vil legen fortelle deg i hvilken rekkefølge du bør ta dem.