

Aneks III

**Zmiany w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego i
Ulotek dla pacjenta**

Zmiany uzgodnione przez CHMP w informacjach o produktach zawierających kolistymetaz sodowy do wstrzykiwań lub infuzji

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

Uwaga: Tekst niniejszego punktu należy zastąpić następującym tekstem:

[Nazwa produktu] jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków, w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych wybranymi tlenowymi drobnoustrojami chorobotwórczymi Gram-ujemnymi, u pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: Tekst niniejszego punktu należy zastąpić następującym tekstem:

Dobierając dawkę do podawania i czas trwania leczenia należy uwzględniać ciężkość zakażenia i odpowiedź kliniczną. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących leczenia.

Dawka jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych (IU) kolistymetazu sodowego. Na końcu tego punktu załączono tabelę do przeliczania dawki kolistymetazu sodowego, wyrażonej w IU, na kolistymetaz sodowy w mg oraz na mg aktywności kolistyny zasady (ang. *colistin base activity*, CBA).

Dawkowanie

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania opracowano na podstawie ograniczonych populacyjnych danych farmakokinetycznych u pacjentów w stanie krytycznym (patrz punkt 4.4).

Dorośli i młodzież

Dawka podtrzymująca 9 mln IU/dobę, w 2-3 dawkach podzielonych.

U pacjentów w stanie krytycznym należy podać dawkę nasycającą 9 milionów IU.

Nie określono jaki powinien być najwłaściwszy odstęp czasu do podania pierwszej dawki podtrzymującej.

Modelowanie wskazuje, że w niektórych przypadkach, u pacjentów z dobrą czynnością nerek, może być konieczne podawanie dawki nasycającej i podtrzymującej do 12 mln IU. Doświadczenie kliniczne z takimi dawkami jest jednak skrajnie ograniczone i nie określono bezpieczeństwa stosowania.

Dawka nasycająca dotyczy pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu.

Zaburzenia czynności nerek

W zaburzeniach czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki, ale dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.

Następujący sposób dostosowywania dawki proponuje się jako wytyczną.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min zaleca się zmniejszenie dawki.

Zaleca się podawanie dwa razy na dobę.

Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawka dobowa
<50-30	5,5 do 7,5 mln IU
<30-10	4,5 do 5,5 mln IU
<10	3,5 mln IU

mln IU = milion IU

Hemodializa i ciągła hemofiltracja lub hemodiafiltracja

Wydaje się, że kolistyna podlega dializie przeprowadzanej za pomocą konwencjonalnej hemodializy i ciągłej dożylniej hemofiltracji lub hemodiafiltracji (ang. *Continuous venovenous haemofiltration*, CVVHF, ang. *Continuous venovenous haemodiafiltration*, CVVHDF). Dostępne dane pochodzące z badań populacyjnych farmakokinetyki z udziałem bardzo małej liczby pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu, są skrajnie ograniczone. Nie można podać dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania. Można rozważyć poniższe schematy.

Hemodializa

Dni bez HD: 2,25 mln IU/dobę (2,2 do 2,3 mln IU/dobę).

Dni z HD: 3 mln IU w dniach z hemodializą, do podawania po sesji HD.

Zalecane jest podawanie dwa razy na dobę.

CVVHF lub CVVHDF

Jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecane jest podawanie trzy razy na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Uważa się, że u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Dane potwierdzające schemat dawkowania u dzieci i młodzieży są bardzo ograniczone. Podczas doboru dawki należy uwzględnić dojrzałość nerek. Dawkę należy określić na podstawie beztłuszczowej masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≤ 40 kg

75 000 do 150 000 IU/kg mc./dobę, w 3 dawkach podzielonych.

U dzieci o masie ciała większej niż 40 kg należy rozważyć zastosowanie zaleceń dotyczących dawkowania u dorosłych.

Stosowanie dawek $>150\,000$ IU/kg mc./dobę zgłaszano u dzieci z mukowiscydozą.

Brak danych dotyczących stosowania lub wielkości dawki nasycającej u dzieci w stanie krytycznym.

Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Uwaga: Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania w podaniu dooponowym i dokomorowym należy

włączyć do ChPL, ponieważ aktualna postać farmaceutyczna wszystkich produktów objętych niniejszą procedurą jest odpowiednia dla tych dróg podawania (na podstawie pH, braku środków konserwujących i przeciwtleniaczy oraz objętości wstrzykiwanego roztworu).

Podanie dooponowe i dokomorowe

Przedstawioną poniżej dawkę zaleca się dla dorosłych, na podstawie ograniczonych danych.

Podanie dokomorowe

125 000 IU/dobę.

Dooponowo nie należy podawać dawek większych niż dawki zalecane do podania dokomorowego.

U dzieci nie można podać szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania w podaniu dooponowym i dokomorowym.

Sposób podawania

Produkt leczniczy [Nazwa produktu] podaje się dożylnie w powolnej infuzji trwającej 30-60 minut.

Kolistymetat sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny. W celu przygotowania dawki do podania, zwłaszcza jeśli jest konieczne połączenie wielu fiolek, rekonstytucję koniecznej dawki musi być wykonana z zastosowaniem techniki ściśle aseptycznej (patrz punkt 6.6).

Tabela przeliczania dawek

W UE dawkę kolistymetatu sodowego musi być przepisywan i podawana wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (IU). Na oznakowaniu produktu podana jest liczba IU w fiolece.

Z powodu różnych sposobów wyrażania dawki w odniesieniu do mocy, dochodziło do zamieszania i błędów w leczeniu. W Stanach Zjednoczonych i innych częściach świata dawka jest wyrażana w miligramach aktywności kolistyny zasady (mg CBA).

Poniższa tabela przeliczeniowa jest przygotowana w celach informacyjnych, a wartości należy traktować tylko jako nominalne i przybliżone.

Tabela przeliczania kolistymetatu sodowego

Moc		≈ masa kolistymetatu sodowego [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

* Nominalna moc substancji leczniczej = 12 500 IU/mg

Punkt 4.3 Przeciwwskazania

Uwaga: Jeśli zamieszczono jakiekolwiek przeciwwskazanie do stosowania w miastennii, należy je usunąć i zastąpić ostrzeżeniem w punkcie 4.4, jak podano poniżej.

Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenie i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwaga: Tekst tego punktu należy zmienić we wszystkich ChPL produktów do podania dożylnego kolistymetatu sodowego (kolistyny), w celu uwzględnienia następujących ostrzeżeń:

Należy rozważyć podawanie dożylne kolistymetatu sodowego razem z innym lekiem przeciwbakteryjnym, gdy jest to możliwe, biorąc pod uwagę pozostałą wrażliwość drobnoustroju lub drobnoustrojów objętych leczeniem. Ze względu na to, że zgłaszano rozwój oporności na kolistynę podawaną dożylnie, w szczególności w przypadku stosowania w monoterapii, aby zapobiec rozwojowi oporności należy rozważyć jednoczesne podawanie z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego są ograniczone. Zalecane dawki we wszystkich podgrupach są w równym stopniu oparte na ograniczonych danych (dane kliniczne i farmakokinetyczne/ farmakodynamiczne). W szczególności ograniczone są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dużych dawek (>6 mln j IU./dobę) oraz stosowania dawki nasycającej i dawek dla specjalnych populacji (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i dzieci i młodzież). Kolistymetat sodowy należy stosować tylko wtedy, gdy inne, częściej przepisywane antybiotyki nie są skuteczne lub nie są właściwe.

U każdego pacjenta należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia i regularnie w czasie leczenia. Dawkę kolistymetatu sodowego należy dostosować zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Pacjenci z hipowolemią lub otrzymujący inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności spowodowanej kolistyną (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nefrotoksyczność zgłaszano w niektórych badaniach jako powiązaną z dawką skumulowaną i czasem trwania leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z przedłużonego czasu trwania leczenia wobec potencjalnie zwiększonego ryzyka toksyczności dla nerek.

Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego niemowlętom w wieku <1 roku życia, ponieważ czynność nerek w tej grupie wiekowej nie jest w pełni dojrzała. Ponadto nie jest znany wpływ niedojrzałej czynności nerek i metabolizmu na przekształcanie kolistymetatu sodowego w kolistynę.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy bezwzględnie przerwać leczenie kolistymetatem sodowym i wdrożyć odpowiednie działania.

Zgłaszano, że duże stężenie kolistymetatu sodowego w surowicy, które może być spowodowane przedawkowaniem lub niezmnieszeniem dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, prowadziło do wystąpienia objawów działania neurotoksycznego, takich jak parestezje twarzy, osłabienie mięśni, zawroty głowy, niewyraźna mowa, niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia widzenia, splątanie, psychoza i bezdech. Należy prowadzić monitorowanie w celu wykrycia parestezji okołoustnych i parestezji kończyn, będących oznakami przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Jak wiadomo, kolistymetat sodowy zmniejsza ilość acetylocholino uwalnianej z presynaptycznych połączeń nerwowo-mięśniowych i u pacjentów z miastenią należy go stosować z zachowaniem największej ostrożności i tylko w razie wyraźnej konieczności.

Zgłaszano zatrzymanie czynności oddechowej po podaniu domięśniowym kolistymetatu sodowego. Zaburzenia czynności nerek zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia bezdechu i blokady nerwowo-mięśniowej po podaniu kolistymetatu sodowego.

Kolistymetat sodowy należy stosować ze skrajną ostrożnością u pacjentów z porfirią.

Zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano po zastosowaniu prawie wszystkich leków przeciwbakteryjnych, i może również wystąpić po zastosowaniu kolistymetatu sodowego. Ich nasilenie może być od umiarkowanego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby rozważyć takie rozpoznanie u pacjentów, u których w czasie stosowania lub po

stosowaniu kolistymetatu sodowego występuje biegunka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia i podanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Uwaga: Jeśli ChPL danego produktu obejmuje podawanie dooponowe, należy dodać również następujący tekst:

Podawany dożylnie kolistymetat sodowy nie przenika przez barierę krew-mózg w stopniu istotnym klinicznie. Dooponowe lub dokomorowe podawanie kolistymetatu sodowego w leczeniu zapalenia opon mózgowych nie było systematycznie badane w badaniach klinicznych i jest wsparte tylko opisami przypadków. Dane wspierające dawkowanie są bardzo ograniczone. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym podawania kolistymetatu sodowego było jałowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

Punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: Tekst tego punktu należy zmienić dla wszystkich ChPL produktów do podania dożylnego kolistymetatu sodowego/kolistyny w celu uwzględnienia następujących informacji:

Jednoczesne stosowanie dożylnie kolistymetatu sodowego z innymi lekami, które mogą być nefrotoksyczne lub neurotoksyczne, należy przeprowadzać z zachowaniem dużej ostrożności.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi postaciami kolistymetatu sodowego, ze względu na małe doświadczenie i prawdopodobieństwo sumarycznej toksyczności.

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji. Mechanizm przekształcania kolistymetatu sodowego w substancję czynną, kolistynę, nie jest opisany. Mechanizm klirensu kolistyny, w tym w nerkach, jest w równym stopniu nieznany. Kolistymetat sodowy ani kolistyna nie indukowały aktywności żadnego z badanych enzymów P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5) w badaniach *in vitro* w ludzkich hepatocytach.

Należy brać pod uwagę możliwość występowania interakcji lekowych podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego [Nazwa produktu] z lekami o znanym hamującym lub indukującym działaniu na enzymy metabolizujące leki lub z lekami, o których wiadomo, że są substratami nerkowych mechanizmów nośnikowych.

Ze względu na wpływ kolistyny na uwalnianie acetylocholino, u pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy, należy z zachowaniem ostrożności stosować niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie, ponieważ ich działanie może być wydłużone (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie kolistymetatem sodowym i makrolidami, takimi jak azytromycyna i klarytromycyna, lub fluorochinolonami, takimi jak norfloksacyna i ciprofloksacyna, u pacjentów z miastenią należy przeprowadzać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

Punkt 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Uwaga: Tekst tego punktu należy zmienić dla wszystkich ChPL produktów do podania dożylnego kolistymetatu sodowego (kolistyny), w celu uwzględnienia następujących informacji:

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, polimyksyny.

Kod ATC: J01XB01

Mechanizm działania

Kolistyna jest cyklicznym polipeptydowym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do grupy polimyksyn. Działanie polimyksyn polega na uszkodzaniu błony komórkowej, czego fizjologicznym następstwem jest śmierć bakterii. Polimyksyny działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne, które mają hydrofobową błonę zewnętrzną.

Oporność

Bakterie odporne charakteryzują się modyfikacją grup fosforanowych lipopolisacharydów, poprzez podstawienie etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są podstawione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Miedzy kolistyną (polimyksyną E) a polimyksyną B można spodziewać się występowania oporności krzyżowej. Ze względu na to, że mechanizm działania polimyksyn różni się od mechanizmu działania innych leków przeciwbakteryjnych, można się spodziewać, że oporność na kolistynę i polimyksyny nie spowoduje wystąpienia oporności na inne grupy leków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne.

Zgłaszano, że polimyksyny mają zależne od stężenia działanie bakteriobójcze na wrażliwe bakterie. Uznaje się, że współczynnik fAUC/ MIC jest powiązany ze skutecznością kliniczną.

Wartości graniczne EUCAST

	Wrażliwość (S)	Oporność (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S ≤2	R >2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤2	R >2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤4	R >4 mg/l

^a Wartości graniczne dotyczą dawek 2-3 mln IU × 3. Może być konieczna dawka nasycająca (9 mln IU).

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności może różnić się w zależności od regionu geograficznego i czasu zbierania próbek, a uzyskanie informacji o oporności szczepów na danym obszarze jest pożądane, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Wskazana jest porada eksperta, szczególnie wtedy, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność leku - co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń - jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dawniej <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<i>Burkholderia cepacia</i> i gatunki pokrewne
<i>Proteus spp.</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>

Punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Uwaga: Tekst tego punktu należy zmienić we wszystkich ChPL produktów do podania dożylnego kolistymetatu sodowego (kolistyny), w celu uwzględnienia następujących informacji:

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kolistymetatu sodowego i kolistyny są ograniczone. Istnieją przesłanki, że właściwości farmakokinetyczne u pacjentów w stanie krytycznym różnią się od właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z mniej nasilonymi zaburzeniami fizjologicznymi, czy u zdrowych ochotników. Następujące dane są oparte na badaniach z zastosowaniem HPLC, w celu określenia stężenia kolistymetatu sodowego (kolistyny) w osoczu.

Po infuzji kolistymetatu sodowego, nieczynny prolek ulega przekształceniu w czynną kolistynę. Wykazano, że maksymalne stężenie kolistyny w osoczu u pacjentów w stanie krytycznym występuje z opóźnieniem do 7 godzin po podaniu kolistymetatu sodowego..

Dystrybucja

Objętość dystrybucji kolistyny u zdrowych osób jest mała i odpowiada w przybliżeniu płynowi pozakomórkowemu (ang. *extracellular fluid*, ECF). Objętość dystrybucji jest istotnie zwiększona u pacjentów w stanie krytycznym. Wiązanie z białkami jest umiarkowane i zmniejsza się przy większych stężeniach. Jeśli u pacjenta nie występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest minimalne, ale zwiększa się w zapaleniu opon.

Zarówno kolistymetat sodowy, jak i kolistyna mają liniową farmakokinetykę w zakresie dawek istotnych klinicznie.

Eliminacja

Szacuje się, że około 30% kolistymetatu sodowego jest przekształcane do kolistyny u zdrowych osób, klirens jest zależny od klirensu kreatyniny, a gdy czynność nerek słabnie, większa część kolistymetatu sodowego jest przekształcana do kolistyny. U pacjentów z bardzo słabą czynnością nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) stopień przekształcania może wynosić 60-70%. Kolistymetat sodowy jest wydalany głównie przez nerki poprzez przesączanie kłębuszkowe. U zdrowych osób 60%-70% kolistymetatu sodowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, w ciągu 24 godzin.

Eliminacja czynnej kolistyny nie jest w pełni opisana. Kolistyna ulega rozległemu kanalikowemu wchłanianiu zwrotnemu w nerkach i może być usunięta inną drogą niż przez nerki lub podlega metabolizmowi nerkowemu z możliwą kumulacją w nerkach. Klirens kolistyny zmniejsza się w zaburzeniach czynności nerek, prawdopodobnie z powodu zwiększonego przekształcania kolistymetatu sodowego.

Okres półtrwania kolistyny u zdrowych osób i u osób z mukowiscydozą wynosi odpowiednio około 3 godziny i 4 godziny, z klirensem całkowitym wynoszącym około 3 l/godzinę. U pacjentów w stanie krytycznym zgłaszano, że okres półtrwania jest wydłużony o około 9-18 godzin.

Ulotka dla pacjenta

1. Co to jest lek [Nazwa produktu] i w jakim celu się go stosuje

Uwaga: Istniejąca ulotka dla pacjenta powinna być zmieniona (odpowiednie dodanie, zastąpienie lub usunięcie tekstu), w celu uwzględnienia poniższego tekstu:

Lek [Nazwa produktu] jest podawany we wstrzyknięciu w leczeniu niektórych rodzajów ciężkich zakażeń wywołanych przez określone bakterie. Lek [Nazwa produktu] stosuje się, gdy inne antybiotyki nie są odpowiednie.

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> leku [Nazwa produktu]

Uwaga: Istniejąca ulotka dla pacjenta powinna być zmieniona (odpowiednie dodanie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu uwzględnienia poniższego tekstu. Jeśli występuje przeciwwskazanie do stosowania w miastonii, należy je usunąć i zastąpić ostrzeżeniem, jak podano poniżej.

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> leku [Nazwa produktu]

- jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kolistymetat sodowy, kolistynę lub inne polimyksyny.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania [Nazwa produktu] należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjent ma bądź miał zaburzenia czynności nerek,
- jeśli pacjent choruje na miastenię,
- jeśli pacjent choruje na porfirię.

U wcześniaków i noworodków należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku [Nazwa produktu], ponieważ nerki nie są u nich jeszcze w pełni rozwinięte.

Lek [Nazwa produktu] a inne leki

- leki, które mogą mieć wpływ na czynność nerek. Przyjmowanie takich leków i leku [Nazwa produktu] w tym samym czasie, może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek.
- leki, które mogą mieć wpływ na układ nerwowy. Przyjmowanie takich leków i leku [Nazwa produktu] w tym samym czasie, może zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego.
- leki nazywane lekami zmiotczającymi mięśnie, często stosowane podczas znieczulenia ogólnego. Lek [Nazwa produktu] może nasilać działanie tych leków. Jeśli pacjent ma mieć znieczulenie ogólne, powinien powiedzieć anestezjologowi, że przyjmuje lek [Nazwa produktu].

Jeśli pacjent choruje na miastenię i przyjmuje również inne antybiotyki nazywane makrolidami (takie jak azytromycyna, klarytromycyna lub erytromycyna) lub antybiotyki nazywane fluorochinolonami (takie jak ofloksacyna, norfloksacyna i ciprofloksacyna), przyjmowanie leku [Nazwa produktu] bardziej zwiększa ryzyko osłabienia mięśni i trudności z oddychaniem.

Przyjmowanie leku [Nazwa produktu] w infuzji w tym samym czasie co przyjmowanie leku [Nazwa produktu] w postaci inhalacji, może zwiększać ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

3. Jak <przyjmować> <stosować> lek [Nazwa produktu]

Uwaga: Istniejąca ulotka dla pacjenta powinna być zmieniona (odpowiednie dodanie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu uwzględnienia poniższego tekstu. Dopuszcza się tabelaryczne przedstawienie dawkowania.

Lek [Nazwa produktu] jest podawany przez lekarza w infuzji dożylniej przez 30- 60 minut.

Zwykle stosowana dawka dobową u dorosłych to 9 milionów jednostek, podzielonych na dwie lub trzy dawki. Jeśli pacjent czuje się bardzo źle, pacjentowi będzie podana raz na początku leczenia większa dawka wynosząca 9 milionów jednostek.

W niektórych przypadkach lekarz może zdecydować o podaniu większej dawki dobowej do 12 milionów jednostek.

Zwykle stosowana dawka dobową u dzieci o masie ciała do 40 kg wynosi 75 000 do 150 000 jednostek na kilogram masy ciała, podzielonych na trzy dawki.

W mukowiscydozie podawano niekiedy większe dawki.

Dzieci i dorośli z zaburzeniami czynności nerek, w tym osoby poddawane dializie, zazwyczaj otrzymują mniejsze dawki.

Lekarz będzie regularnie kontrolować czynność nerek podczas otrzymywania leku [Nazwa produktu] przez pacjenta.

Zmiany uzgodnione przez CHMP w informacjach o produktach zawierających kolistymetat sodowy do sporządzania roztworu do inhalacji lub nebulizacji

Charakterystyka Produktu Leczniczego

Uwaga: Tekst niniejszego punktu należy zastąpić następującym tekstem:

Punkt 4.1 Wskazania do stosowania

[Nazwa produktu] jest wskazany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* (patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

Punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Uwaga: Tekst niniejszego punktu należy zastąpić następującym tekstem:

Zaleca się podawanie kolistymetatu sodowego pod nadzorem lekarzy z odpowiednim doświadczeniem w zakresie jego stosowania.

Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej.

Zalecany zakres dawek:

Podawanie w postaci inhalacji

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 2 lat

1-2 mln IU dwa do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 mln IU/dobę).

Dzieci w wieku < 2 lat

0,5-1 mln IU dwa razy na dobę (maksymalnie 2 mln IU/dobę).

Należy przestrzegać odpowiednich wytycznych klinicznych dotyczących schematów leczenia, w tym czasu trwania leczenia, częstości i jednoczesnego podawania innych leków przeciwbakteryjnych.

Osoby w podeszłym wieku

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Sposób podawania

Do podania wziewnego.

[Można dołączyć informacje o odpowiednim nebulizatorze (odpowiednich nebulizatorach) i charakterystyce wydajności]

Kolistymetat sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny. Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania i postępowania z przygotowanymi roztworami, patrz punkt 6.6.

Jeśli pacjent stosuje inne rodzaje leczenia, powinien je stosować w kolejności zalecanej przez lekarza.

Tabela przeliczenia dawek:

W UE dawke kolistymetatu sodowego musi być przepisywana i podawana wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (IU). Na oznakowaniu produktu podana jest liczba IU w fiole.

Z powodu różnych sposobów wyrażania dawki w odniesieniu do mocy, dochodziło do zamieszania i błędów w leczeniu. W Stanach Zjednoczonych i innych częściach świata dawka jest wyrażana w miligramach aktywności kolistyny zasady (mg CBA).

Poniższa tabela przeliczeniowa jest przygotowana w celach informacyjnych, a wartości należy traktować tylko jako nominalne i przybliżone.

Tabela przeliczenia kolistymetatu sodowego

Moc		≈ masa kolistymetatu sodowego [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

* Nominalna moc substancji leczniczej = 12 500 IU/mg

Ulotka dla pacjenta

1. Co to jest lek [Nazwa produktu] i w jakim celu się go stosuje

Uwaga: Istniejąca ulotka dla pacjenta powinna być zmieniona (odpowiednie dodanie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu uwzględnienia poniższego tekstu:

Lek [Nazwa produktu] jest podawany wziewnie w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc u pacjentów z mukowiscydozą. Lek [Nazwa produktu] jest stosowany, gdy te zakażenia są wywołane przez określone bakterie o nazwie *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Informacje ważne przed <przyjęciem> <zastosowaniem> leku [Nazwa produktu]

Uwaga: Istniejąca ulotka dla pacjenta powinna być zmieniona (odpowiednie dodanie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu uwzględnienia poniższego tekstu. Jeśli występuje przeciwwskazanie do stosowania w miasteni, należy je usunąć i zastąpić ostrzeżeniem, jak podano poniżej.

Kiedy nie <przyjmować> <stosować> leku [Nazwa produktu]

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na kolistymetat sodowy, kolistynę lub inne polimiksyny.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania [Nazwa produktu] należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli pacjent ma bądź miał zaburzenia czynności nerek,
- jeśli pacjent choruje na miastenię,
- jeśli pacjent choruje na porfirię,
- jeśli pacjent choruje na astmę.

U wcześniaków i noworodków należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku [Nazwa produktu], ponieważ nerki nie są u nich jeszcze w pełni rozwinięte.

Lek [Nazwa produktu] a inne leki

- leki, które mogą mieć wpływ na czynność nerek. Przyjmowanie takich leków i leku [Nazwa produktu] w tym samym czasie może zwiększać ryzyko uszkodzenia nerek.
- leki, które mogą mieć wpływ na układ nerwowy. Przyjmowanie takich leków i leku [Nazwa produktu] w tym samym czasie może zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących układu nerwowego.
- leki nazywane lekami zwiótczającymi mięśnie, często stosowane podczas znieczulenia ogólnego. Lek [Nazwa produktu] może nasilać działanie tych leków. Jeśli pacjent ma mieć znieczulenie ogólne, powinien powiedzieć anestezjologowi, że przyjmuje lek [Nazwa produktu]

Jeśli pacjent choruje na miastenię i przyjmuje również inne antybiotyki nazywane makrolidami (takie jak azytromycyna, klarytromycyna lub erytromycyna) lub antybiotyki nazywane fluorochinolonami (takie jak ofloksacyna, norfloksacyna i ciprofloksacyna), przyjmowanie leku [Nazwa produktu] bardziej zwiększa ryzyko osłabienia mięśni i trudności z oddychaniem.

Przyjmowanie leku [Nazwa produktu] w infuzji w tym samym czasie co przyjmowanie leku [Nazwa produktu] w postaci inhalacji, może zwiększać ryzyko działań niepożądanych.

3. Jak <przyjmować> <stosować> lek [Nazwa produktu]

Uwaga: Istniejąca ulotka dla pacjenta powinna być zmieniona (odpowiednie dodanie, zastąpienie lub usunięcie tekstu) w celu uwzględnienia poniższego tekstu. Dopuszcza się tabelaryczne przedstawienie dawkowania.

Zwykle stosowana dawka dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat lub starszych to 1-2 miliony jednostek dwa do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 milionów jednostek na dobę).

Zwykle stosowana dawka dla dzieci w wieku poniżej 2 lat to 0,5-1 milion jednostek dwa razy na dobę (maksymalnie 2 miliony jednostek na dobę).

Lekarz może zdecydować o dostosowaniu dawki, w zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta. Jeśli pacjent przyjmuje inne leki wziewne, lekarz poinformuje pacjenta, w jakiej kolejności należy je przyjmować.