

Anexo III

Alterações às secções relevantes do resumo das características do medicamento e dos folhetos informativos

Alterações acordadas pelo CHMP à informação do produto para medicamentos contendo CMS injetáveis ou para perfusão

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

[Nome do medicamento] é indicado em adultos e crianças, incluindo recém-nascidos, para o tratamento de infeções graves devido a agentes patogénicos Gram-negativos aeróbios em doentes com opções de tratamento limitadas (ver secções 4.2, 4.4, 4.8 e 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

A dose a administrar e a duração do tratamento devem ter em conta a gravidade da infeção, assim como a resposta clínica. As diretrizes terapêuticas devem ser cumpridas.

A dose é expressa em unidades internacionais (UI) de colistimetato de sódio (CMS). Encontra-se incluída no final desta secção uma tabela de conversão de CMS em UI para mg de CMS assim como para mg de atividade base da colistina (CBA).

Posologia

As seguintes recomendações posológicas baseiam-se em dados farmacocinéticos populacionais limitados em doentes críticos (ver secção 4.4):

Adultos e adolescentes

Dose de manutenção de 9 MUI/dia dividida em 2-3 doses

Em doentes críticos deve ser administrada uma dose de carga de 9 MUI.

O intervalo de tempo mais apropriado até à primeira dose de manutenção não foi estabelecido.

O modelo sugere que, em alguns casos, podem ser necessárias doses de carga e de manutenção até 12 MUI em doentes com boa função renal. Contudo, a experiência clínica com essas doses é extremamente limitada e a segurança não foi estabelecida.

A dose de carga aplica-se a doentes com função renal normal e com compromisso renal, incluindo doentes submetidos a terapêutica de substituição renal.

Compromisso renal

No compromisso renal são necessários ajustes posológicos, mas os dados farmacocinéticos disponíveis para doentes com compromisso renal são muito limitados.

Os ajustes posológicos que se seguem são sugeridos como orientação.

São recomendadas reduções da dose em doentes com depuração da creatinina <50 ml/min. Recomenda-se uma dosagem de duas vezes ao dia.

Depuração da creatinina (ml/min)	Dose diária
< 50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = milhões de UI

Hemodiálise e hemo(dia)filtração contínua

A colistina parece ser dialisável através de hemodiálise convencional e de hemo(dia)filtração venovenosa contínua (CVVHF, CVVHDF). Existem dados extremamente limitados provenientes de estudos farmacocinéticos populacionais de números muito pequenos de doentes submetidos a terapêutica de substituição renal. Não é possível fazer firmes recomendações de dose. Podem ser considerados os seguintes regimes:

Hemodiálise

Dias sem HD: 2,25 MUI/dia (2,2-2,3 MUI/dia).

Dias de HD: 3 MUI/dia nos dias da hemodiálise, a serem administradas após a sessão de HD.

Recomenda-se uma dosagem de duas vezes ao dia.

CVVHF/ CVVHDF

Como nos doentes com função renal normal. Recomenda-se uma dosagem de três vezes ao dia.

Compromisso hepático

Não existem dados de doentes com compromisso hepático. Aconselha-se precaução na administração de colistimetato de sódio nestes doentes.

Idosos

Nos doentes idosos com função renal normal não é considerado necessário proceder a ajustes posológicos.

População pediátrica

Os dados que suportam o regime posológico em doentes pediátricos são muito limitados. Ao selecionar a dose deve ter-se em consideração a maturidade renal. A dose deve basear-se em peso corporal baixo.

Crianças ≤40 kg

75.000-150.000 UI/kg/dia divididas em 3 doses.

Para crianças com um peso corporal superior a 40 kg, deve considerar-se a utilização da recomendação posológica para adultos.

A utilização de doses >150.000 UI/kg/dia tem sido relatada em crianças com fibrose quística.

Não existem dados relativos à utilização ou magnitude da dose de carga em doentes críticos pediátricos.

Não foram estabelecidas recomendações posológicas em crianças com compromisso renal.

Nota: As seguintes recomendações posológicas de administração por via intratecal e intraventricular devem ser incluídas no RCM uma vez que a formulação farmacêutica atual de todos os medicamentos incluídos neste procedimento é adequada para estas vias de administração (com base em pH, ausência de conservantes e antioxidantes e volume de injeção).

Administração intratecal e intraventricular

Com base em dados limitados, recomenda-se a seguinte dose em adultos:

Via intraventricular

125.000 UI/dia

As doses administradas por via intratecal não devem exceder as doses recomendadas para a via intraventricular.

Não é possível fazer recomendações posológicas específicas em crianças para as vias de administração intratecal e intraventricular.

Modo de administração

[Nome do medicamento] é administrado por via intravenosa na forma de uma perfusão lenta ao longo de 30 – 60 minutos.

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para a preparação da dose, particularmente quando é necessária a combinação de vários frascos para injetáveis, a reconstituição da dose necessária deve ser feita utilizando a técnica asséptica rigorosa (ver secção 6.6).

Tabela de conversão de doses:

Na UE, a dose de colistimetato de sódio (CMS) deve ser prescrita e administrada apenas na forma de Unidades Internacionais (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI por frasco.

Ocorreram confusão e erros de medicação devido a diferentes expressões da dose em termos de potência. Nos EU, e noutras partes do mundo, a dose é expressa em miligramas de atividade base da colistina (mg de CBA).

A tabela de conversão seguinte foi preparada para fins informativos e os valores devem ser considerados como sendo apenas nominais e aproximados.

Tabela de conversão de CMS

Potência		≈ massa de CMS (mg)*
UI	≈ 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

* Potência nominal da substância farmacológica = 12.500 UI/mg

Secção 4.3 Contraindicações

Nota: Caso exista, qualquer contraindicação em miastenia grave deve ser eliminada, devendo ser substituída por uma advertência na secção 4.4, conforme abaixo indicado.

Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nota: O texto desta secção deve ser revisto em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes advertências:

Deve ter-se em consideração a administração intravenosa concomitante de colistimetato de sódio com outro agente antibacteriano sempre que tal seja possível, tendo em conta as restantes suscetibilidades do(s) agente(s) patogénico(s) em tratamento. Como tem sido relatado o desenvolvimento de resistência à colistina intravenosa, em particular quando esta é utilizada na forma de monoterapia, a administração concomitante com outros antibacterianos também deve ser tida em consideração a fim de evitar o aparecimento de resistência.

Existem dados clínicos limitados sobre a segurança e eficácia do colistimetato de sódio intravenoso. As doses recomendadas em todas as subpopulações baseiam-se igualmente em dados limitados (dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos). Em particular, existem dados de segurança limitados para a utilização de doses elevadas (>6 MUI/dia) e a utilização de uma dose de carga, e para populações especiais (doentes com compromisso renal e população pediátrica). O colistimetato de sódio só deve ser utilizado quando outros antibióticos, prescritos com maior frequência, não forem eficazes ou apropriados.

A monitorização da função renal deve ser efetuada no início do tratamento e regularmente durante o tratamento em todos os doentes. A dose de colistimetato de sódio deve ser ajustada de acordo com a depuração da creatinina (ver secção 4.2). Doentes com hipovolemia ou a receberem outros fármacos potencialmente nefrotóxicos apresentam um risco aumentado de nefrotoxicidade da colistina (ver secções 4.5 e 4.8). Em alguns estudos, a nefrotoxicidade foi relatada como estando associada à dose cumulativa e à duração do tratamento. O benefício da duração prolongada do tratamento deve ser ponderado contra o possível aumento do risco de toxicidade renal.

Aconselha-se precaução ao administrar colistimetato de sódio a latentes com <1 ano de idade, uma vez que a função renal ainda não está totalmente madura neste grupo etário. Além disso, o efeito da função renal e metabólica imatura na conversão do colistimetato de sódio para colistina é desconhecido.

No caso de uma reação alérgica, o tratamento com colistimetato de sódio deve ser interrompido, devendo ser implementadas medidas apropriadas.

Foram relatadas concentrações séricas elevadas de colistimetato de sódio, que podem estar associadas a sobredosagem ou à não-redução da dose em doentes com compromisso renal, que conduziram a efeitos neurotóxicos tais como parestesia facial, fraqueza muscular, vertigens, fala indistinta, instabilidade vasomotora, distúrbios visuais, confusão, psicose e apneia. Deve proceder-se a uma monitorização para parestesia perioral e parestesia nas extremidades, que são sinais de sobredosagem (ver secção 4.9).

Sabe-se que o colistimetato de sódio reduz a libertação pré-sináptica de acetilcolina na junção neuromuscular, devendo ser utilizado com a maior precaução em doentes com miastenia grave e apenas se claramente necessário.

Foi relatada paragem respiratória a seguir à administração intramuscular de colistimetato de sódio. O compromisso renal aumenta a possibilidade de apneia e bloqueio neuromuscular a seguir à administração de colistimetato de sódio.

O colistimetato de sódio deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com porfíria.

Foram relatadas colite associada a antibióticos e colite pseudomembranosa com praticamente todos os agentes antibacterianos, podendo ocorrer com colistimetato de sódio. Em termos de gravidade, estas podem ser desde ligeiras a constituírem perigo de vida. É importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvam diarreia durante ou após a utilização de colistimetato de sódio (ver secção 4.8). Deve considerar-se a interrupção da terapêutica e a administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos inibidores da peristalse.

Nota: Se a administração por via intratecal estiver incluída no RCM do seu medicamento, o seguinte também deve ser incluído:

O colistimetato de sódio intravenoso não cruza a barreira hemato-encefálica numa extensão clinicamente relevante. A utilização da administração por via intratecal ou intraventricular de colistimetato de sódio no tratamento da meningite não foi sistematicamente investigada em ensaios clínicos e é apenas suportada por relatórios de caso. Os dados que suportam a posologia são muito limitados. O efeito adverso da administração de CMS observado com maior frequência foi meningite asséptica (ver secção 4.8).

Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Nota: O texto desta secção deve ser revisto em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes afirmações:

A utilização concomitante de colistimetato de sódio intravenoso com outros medicamentos potencialmente nefrotóxicos ou neurotóxicos deve ser feita com grande precaução.

Deve tomar-se precaução com a utilização concomitante de outras formulações de colistimetato de sódio, uma vez que existe pouca experiência, havendo a possibilidade de toxicidade cumulativa.

Não foram realizados estudos de interação *in vivo*. O mecanismo de conversão do colistimetato de sódio na substância ativa, colistina, não está caracterizado. O mecanismo de depuração da colistina, incluindo a depuração renal, é igualmente desconhecido. Colistimetato de sódio ou colistina não induziu a atividade de qualquer enzima P 450 (CYP) testada (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 3A4/5) em estudos *in vitro* em hepatócitos humanos.

A possibilidade de interações fármaco-fármaco deve ser tida em mente quando [Nome do medicamento] é administrado concomitantemente com fármacos conhecidos como sendo inibidores ou indutores das enzimas que metabolizam o fármaco ou fármacos conhecidos como sendo substratos para os mecanismos de transporte renal.

Devido aos efeitos da colistina na libertação da acetilcolina, os relaxantes musculares não-despolarizantes devem ser utilizados com precaução em doentes a receberem colistimetato de sódio, uma vez que os seus efeitos podem ser prolongados (ver secção 4.4).

O tratamento concomitante com colistimetato de sódio e macrólidos, tais como azitromicina e claritromicina, ou fluoroquinolonas, tais como norfloxacin e ciprofloxacina, deve ser feito com precaução em doentes com miastenia grave (ver secção 4.4).

Secção 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Nota: O texto desta secção deve ser revista em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes afirmações:

Grupo farmacoterapêutico: antibacterianos para utilização sistémica, outros antibacterianos, polimixinas.

Código ATC: J01XB01

Mecanismo de ação

A colistina é um agente antibacteriano polipeptídico cíclico pertencente ao grupo das polimixinas. As polimixinas danificam a membrana celular e os efeitos fisiológicos resultantes são letais para a bactéria. As polimixinas são seletivas para bactérias Gram-negativas aeróbias que possuam uma membrana externa hidrofóbica.

Resistência

As bactérias resistentes são caracterizadas pela modificação dos grupos fosfato dos lipopolissacarídeos, que são substituídos pela etanolamina ou aminoarabinose. As bactérias Gram-negativas naturalmente resistentes, tais como *Proteus mirabilis* e *Burkholderia cepacia*, apresentam uma substituição completa do

seu fosfolípido pela etanolamina ou aminoarabinose.

Prevê-se resistência cruzada entre a colistina (polimixina E) e a polimixina B. Uma vez que o mecanismo de ação das polimixinas é diferente do de outros agentes antibacterianos, não se prevê que a resistência à colistina e polimixina pelo mecanismo anteriormente mencionado por si só resulte em resistência a outras classes de fármacos.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

Foi relatado que as polimixinas têm um efeito bactericida dependente da concentração em bactérias suscetíveis. Considera-se que fAUC/MIC está correlacionada com a eficácia clínica.

Limites superiores de suscetibilidade (*breakpoints*) EUCAST

	Suscetível (S)	Resistente (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 Os limites superiores de suscetibilidade aplicam-se à dosagem de 2-3 MUI x 3. Pode ser necessária uma dose de carga (9 MUI).

Suscetibilidade

A prevalência de resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies selecionadas, sendo desejável informação local sobre resistência, particularmente no tratamento de infecções graves. Conforme necessário, deve procurar-se aconselhamento especializado se a prevalência local de resistência for tal que a utilidade do agente, pelo menos nalguns tipos de infecção, é questionável.

Espécies normalmente suscetíveis
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espécies nas quais a resistência adquirida pode constituir um problema
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (anteriormente <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organismos com resistência inerente
<i>Burkholderia cepacia</i> e espécies relacionadas
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Secção 5.2 Propriedades farmacodinâmicas

Nota: O texto desta secção deve ser revisto em todos os RCMs de medicamentos para administração intravenosa de CMS/colistina a fim de incluir as seguintes afirmações:

A informação sobre a farmacocinética de colistimetato de sódio (CMS) e colistina é limitada. Existem indicações que a farmacocinética em doentes críticos difere da de doentes com disfunção fisiológica menos

grave e da de voluntários saudáveis. Os dados seguintes baseiam-se em estudos utilizando HPLC para determinar as concentrações plasmáticas de CMS/colistina.

Após a perfusão de colistimetato de sódio, o profármaco inativo é convertido em colistina ativa. Demonstrou-se que as concentrações plasmáticas máximas de colistina ocorreram com um atraso de até 7 horas após a administração de colistimetato de sódio em doentes críticos.

Distribuição

O volume de distribuição da colistina em indivíduos saudáveis é baixo e corresponde aproximadamente ao fluido extracelular (FEC). O volume de distribuição é relevantemente aumentado em doentes críticos. A ligação à proteína é moderada e diminui com concentrações mais elevadas. Na ausência de inflamação meníngea, a penetração no líquido cefalorraquidiano (LCR) é mínima, mas aumenta na presença de inflamação meníngea.

Tanto o CMS como a colistina apresentam uma farmacocinética linear no intervalo posológico clinicamente relevante.

Eliminação

Calcula-se que, aproximadamente, 30% do colistimetato de sódio é convertido em colistina em indivíduos saudáveis, a sua depuração é dependente da depuração da creatinina e, à medida que a função renal diminui, uma maior porção de CMS é convertida em colistina. Em doentes com função renal muito fraca (depuração da creatinina <30 ml/min), a extensão da conversão pode ser de 60% a 70%. O CMS é eliminado predominantemente pelos rins através de filtração glomerular. Em indivíduos saudáveis, 60% a 70% do CMS é eliminado inalterado na urina no prazo de 24 horas.

A eliminação da colistina ativa encontra-se caracterizada de forma incompleta. A colistina é submetida a reabsorção tubular renal extensa e tanto pode ser depurada por via não renal como ser submetida ao metabolismo renal com o potencial para acumulação renal. A depuração da colistina é reduzida no compromisso renal, possivelmente devido ao aumento da conversão do CMS.

A semivida da colistina em indivíduos saudáveis e doentes com fibrose quística é relatada como sendo de cerca de 3 horas e 4 horas, com uma depuração total de cerca de 3 L/h. Em doentes críticos, a semivida foi comunicada como sendo prolongada para cerca de 9-18 horas.

Folheto informativo

1. O que é [Nome do medicamento] e para que é utilizado

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo:

[Nome do produto] é administrado na forma de injeção para tratar alguns tipos de infeções graves causadas por determinadas bactérias.

[Nome do medicamento] é utilizado quando outros antibióticos não são adequados.

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Caso exista, qualquer contraindicação em miastenia grave deve ser eliminada, devendo ser substituída por uma advertência, conforme abaixo indicado.

Não <tome> <utilize> [Nome do medicamento]

- se tem alergia (hipersensibilidade) a colistimetato de sódio, colistina ou a outras polimixinas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar [Nome do medicamento]

- se tem ou teve problemas renais.
- se sofre de miastenia grave
- se sofre de porfíria

Em bebês prematuros e recém-nascidos deve ter-se um cuidado especial durante a utilização de [Nome do medicamento], uma vez que os rins ainda não estão totalmente desenvolvidos.

Outros medicamentos e [Nome do produto]

- medicamentos que podem afetar o modo como os seus rins funcionam. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de danos nos rins.
- medicamentos que podem afetar o sistema nervoso. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de efeitos secundários no sistema nervoso.
- medicamentos denominados relaxantes musculares, frequentemente utilizados durante a anestesia geral. [Nome do medicamento] pode aumentar os efeitos destes medicamentos. Se lhe for administrado um anestésico geral, informe o seu anestesista de que está a utilizar [Nome do medicamento].

Se sofre de miastenia grave e também está a tomar outros antibióticos denominados macrólidos (p. ex., azitromicina, claritromicina ou eritromicina) ou antibióticos denominados fluoroquinolonas (p. ex., ofloxacina, norfloxacin e ciprofloxacina), a toma de [Nome do medicamento] aumenta ainda mais o risco de fraqueza muscular e dificuldades respiratórias.

Receber [Nome do medicamento] por perfusão ao mesmo tempo que recebe [Nome do medicamento] por inalação pode aumentar o risco de efeitos secundários.

3. Como <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Uma apresentação tabelada da posologia pode ser considerada aceitável.

[Nome do medicamento] é administrado pelo seu médico na forma de perfusão numa veia ao longo de 30 – 60 minutos.

A dose diária habitual em adultos é de 9 milhões de unidades, divididas em duas ou três doses. Se se sentir bastante mal, ser-lhe-á administrada uma dose mais elevada de 9 milhões de unidades de uma vez no início do tratamento.

Em alguns casos, o seu médico pode decidir administrar-lhe uma dose diária mais elevada de até 12 milhões de unidades.

A dose diária habitual em crianças com peso até 40 kg é de 75.000 a 150.000 unidades por quilograma de peso corporal, dividida em três doses.

Ocasionalmente, foram administradas doses mais elevadas em fibrose quística.

A crianças e adultos com problemas renais, incluindo doentes submetidos a diálise, são normalmente administradas doses mais baixas.

O seu médico vigiará a sua função renal regularmente enquanto estiver a receber [Nome do medicamento].

Alterações acordadas pelo CHMP à informação do produto para medicamentos contendo CMS para solução para inalação ou nebulização

Resumo das Características do Medicamento

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

Secção 4.1 Indicações terapêuticas

[Nome do medicamento] é indicado para o controlo em adultos e em pediatria de infeções pulmonares crónicas devido a *Pseudomonas aeruginosa* em doentes com fibrose quística (ver secção 5.1).

As orientações oficiais sobre a utilização adequada de agentes antibacterianos devem ser tidas em consideração.

Secção 4.2 Posologia e modo de administração

Nota: O texto desta secção deve ser substituído pela seguinte redação:

Recomenda-se que colistimetato de sódio (CMS) seja administrado sob a supervisão de médicos com experiência apropriada na sua utilização.

Posologia

A dosagem pode ser ajustada dependendo da gravidade da condição e da resposta clínica.

Intervalo posológico recomendado:

Administração por inalação

Adultos, adolescentes e crianças ≥ 2 anos

1-2 MUI duas a três vezes ao dia (máx. 6 MUI/dia)

Crianças < 2 anos

0,5-1 MUI duas vezes ao dia (máx. 2 MUI/dia)

Deve cumprir-se a orientação clínica relevante sobre regimes de tratamento, incluindo duração do tratamento, periodicidade e administração concomitante de outros agentes antibacterianos.

Idosos

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Compromisso renal

O ajuste posológico não é considerado necessário, no entanto, aconselha-se precaução em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

O ajuste posológico não é considerado necessário.

Modo de administração

Via inalatória.

[Pode ser incluída informação sobre nebulizador(es) adequado(s) e características de saída]

O colistimetato de sódio é submetido a hidrólise para a substância ativa colistina em solução aquosa. Para precauções especiais de eliminação e manuseamento das soluções reconstituídas, ver secção 6.6.

Se estiverem a ser tomados outros medicamentos, estes devem ser tomados na ordem recomendada pelo médico.

Tabela de conversão de doses:

Na UE, a dose de colistimetato de sódio (CMS) deve ser prescrita e administrada apenas na forma de Unidades Internacionais (UI). O rótulo do medicamento indica o número de UI por frasco.

Ocorreram confusão e erros de medicação devido a diferentes expressões da dose em termos de potência. Nos EU, e noutras partes do mundo, a dose é expressa em miligramas de atividade base da colistina (mg de CBA).

A tabela de conversão seguinte foi preparada para fins informativos e os valores devem ser considerados como sendo apenas nominais e aproximados.

Tabela de conversão de CMS

Potência		≈ massa de CMS (mg)*
UI	≈ 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

* Potência nominal da substância farmacológica = 12.500 UI/mg

Folheto informativo

1. O que é [Nome do medicamento] e para que é utilizado

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo:

[Nome do medicamento] é administrado na forma de inalação para tratar infeções pulmonares crónicas em doentes com fibrose quística.

[Nome do medicamento] é utilizado quando estas infeções são causadas por bactérias específicas denominadas *Pseudomonas aeruginosa*.

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Caso exista, qualquer contraindicação em miastenia grave deve ser eliminada, devendo ser substituída por uma advertência, conforme abaixo indicado.

Não <tome> <utilize> [Nome do medicamento]

- se tem alergia (hipersensibilidade) a colistimetato de sódio, colistina ou a outras polimixinas.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar [Nome do medicamento]

- se tem ou teve problemas renais.
- se sofre de miastenia grave

- se sofre de porfíria
- se sofre de asma.

Em bebês prematuros e recém-nascidos deve ter-se um cuidado especial durante a utilização de [Nome do medicamento], uma vez que os rins ainda não estão totalmente desenvolvidos.

Outros medicamentos e [Nome do produto]

- medicamentos que podem afetar o modo como os seus rins funcionam. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de danos nos rins.
- medicamentos que podem afetar o sistema nervoso. Tomar esses medicamentos ao mesmo tempo que [Nome do medicamento] pode aumentar o risco de efeitos secundários no sistema nervoso.
- medicamentos denominados relaxantes musculares, frequentemente utilizados durante a anestesia geral. [Nome do medicamento] pode aumentar os efeitos destes medicamentos. Se lhe for administrado um anestésico geral, informe o seu anestesista de que está a utilizar [Nome do medicamento].

Se sofre de miastenia grave e também está a tomar outros antibióticos denominados macrólidos (p. ex., azitromicina, claritromicina ou eritromicina) ou antibióticos denominados fluoroquinolonas (p. ex., ofloxacina, norfloxacin e ciprofloxacina), a toma de [Nome do medicamento] aumenta ainda mais o risco de fraqueza muscular e dificuldades respiratórias.

Receber [Nome do medicamento] por perfusão ao mesmo tempo que recebe [Nome do medicamento] por inalação pode aumentar o risco de efeitos secundários.

3. Como <tomar> <utilizar> [Nome do medicamento]

Nota: O folheto informativo existente deve ser corrigido (inserção, substituição ou eliminação do texto conforme apropriado) a fim de refletir a redação fornecida abaixo. Uma apresentação tabelada da posologia pode ser considerada aceitável.

A dose habitual em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 2 anos é de 1-2 milhões de unidades duas a três vezes ao dia (máximo de 6 milhões de unidades por dia).

A dose habitual em crianças com menos de 2 anos de idade é de 0,5-1 milhão de unidades duas vezes ao dia (máximo de 2 milhões de unidades por dia).

Dependendo das suas circunstâncias, o seu médico pode decidir ajustar a dose. Se também toma outros medicamentos inaláveis, o seu médico dir-lhe-á em que ordem os deve tomar.