

Anexa III

Amendamente la secțiunile relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și prospecte

Modificările convenite de CHMP la informațiile referitoare la produs ale medicamentelor ce conțin CMS pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

Rezumatul Caracteristicilor Produsului

Pct. 4.1 Indicații terapeutice

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată astfel:

[Nume produs] este indicat la adulți, copii și adolescenți, inclusiv la nou-născuți, pentru tratamentul infecțiilor severe cauzate de agenți patogeni Gram negativi aerobi selecționați la pacienți cu opțiuni de tratament limitate (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Pct 4.2 Doze și mod de administrare

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată astfel:

Doza care trebuie administrată și durata tratamentului trebuie să țină seama de gravitatea infecției, precum și de răspunsul clinic. Trebuie respectate indicațiile terapeutice.

Doza este exprimată în unități internaționale (UI) de colistimetat de sodiu (CMS). La sfârșitul acestei secțiuni este inclus un tabel de conversie din CMS exprimată în UI în mg de CMS, precum și în mg de activitate de bază colistin (CBA).

Doze

Următoarele recomandări cu privire la doze se fac pe baza datelor de farmacocinetică limitate la pacienții în stare critică (vezi pct 4.4):

Adulți și adolescenți

Doza de întreținere este de 9 MUI/zi divizată în 2-3 doze

La pacienții în stare critică, trebuie administrată o doză de încărcare de 9 MUI.

Intervalul de timp cel mai potrivit pentru administrarea primei doze de întreținere nu a fost stabilit.

Modelele experimentale sugerează că pot fi necesare, în anumite cazuri, doze de încărcare și de întreținere de până la 12 MUI la pacienții cu funcție renală normală. Experiența clinică cu astfel de doze este însă extrem de limitată, iar siguranța nu a fost stabilită.

Doza de încărcare se aplică la pacienții cu funcție renală normală și la insuficiență renală, inclusiv la pacienți cu terapie de substituție renală.

Insuficiență renală

În insuficiență renală este necesară ajustarea dozei, dar datele farmacocinetice disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală sunt foarte limitate.

Următoarele ajustări ale dozelor sunt sugerate ca și model orientativ.

La pacienții cu un clearance de creatinină < 50 ml/min este recomandată reducerea dozelor:

Se recomandă o schemă cu două administrări pe zi.

Clearance al creatininei (ml/min)	Doză zilnică
< 50-30	5,5-7,5 MUI
<30-10	4,5-5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = milioane UI

Hemodializă și hemo(dia)filtrare continuă

Colistin pare să fie dializabil prin hemodializă convențională și hemo(dia)filtrare continuă venovenoză (CVVHF, CVVHDF). Există date extrem de limitate din studiile populaționale de farmacocinetică la un număr foarte mic de pacienți cu terapie de substituție renală. Nu pot fi făcute recomandări ferme cu privire la doză. Ar putea fi luate în considerare următoarele scheme de administrare.

Hemodializă (HD)

Zilele fără HD: 2,25 MUI/zi (2,2-2,3 MUI/zi).

Zilele cu HD: 3 MUI/zi în zilele cu hemodializă, de administrat după ședința de HD.

Se recomandă o schemă cu două administrări pe zi.

CVVHF/ CVVHDF

Ca și pacienții cu funcție renală normală. Se recomandă o schemă cu trei administrări pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică. Se recomandă prudență la administrarea colistimetatului de sodiu la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Nu sunt considerate necesare ajustări ale dozelor la pacienții în vârstă cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Datele care susțin schema de administrare la copii și adolescenți sunt foarte limitate. Atunci când se selectează doza ar trebui să fie luată în considerare maturitatea renală. Doza trebuie să se bazeze pe greutatea corporală.

Copii și adolescenți ≤ 40 kg

75000-150000 UI/kg/zi, divizate în 3 doze.

Pentru copii și adolescenți cu o greutate corporală de peste 40 kg, ar trebui luată în considerare schema de administrare recomandată pentru adulți.

Utilizarea unor doze > 150000 UI/kg/zi a fost raportată la copiii cu fibroză chistică.

Nu există date referitoare la utilizarea sau valoarea unei doze de încărcare la copii în stare critică.

Nu au fost stabilite recomandări de doze la copiii cu insuficiență renală.

Notă: Următoarele recomandări privind dozele de administrare intratecală și intraventriculară ar trebui să fie incluse în RCP ca formulare farmaceutică curentă pentru toate produsele incluse în această procedură și adecvate pentru aceste căi de administrare (în funcție de pH, lipsa de conservanți și antioxidanți și volumul de injecție).

Administrarea intratecală și intraventriculară

Pe baza datelor limitate, următoarele doze sunt recomandate la adulți:

Cale de administrare intraventriculară

125000 UI/zi

Dozele administrate intratecal nu trebuie să le depășească pe cele recomandate pentru utilizarea intraventriculară.

Nu se poate face nicio recomandare specifică cu privire la doza la copii și adolescenți în ceea ce privește administrarea intratecală și intraventriculară.

Mod de administrare

[Nume produs] este administrat intravenos sub formă de perfuzie lentă timp de 30 - 60 de minute.

Colistimetatul de sodiu va fi hidrolizat în substanță activă colistin în soluție apoasă. Pentru prepararea dozelor, în special în cazul în care sunt necesare mai multe flacoane, reconstituirea dozei necesare trebuie să fie efectuată în condiții aseptice stricte (vezi pct. 6.6).

Tabel de conversie a dozelor:

În UE, doza de colistimetat de sodiu (CMS) trebuie prescrisă și administrată numai în unități internaționale (UI). Eticheta produsului precizează numărul de UI pe flacon.

Din cauza diferitelor exprimări ale dozei în termeni de potență au apărut confuzii și erori de administrare a medicamentului. În SUA și în alte părți ale lumii, doza este exprimată în miligrame de activitate de bază colistin (mg CBA).

Următorul tabel de conversie este pregătit pentru informații și valorile trebuie considerate numai nominale și aproximative.

Tabel de conversie CMS

Potență		≈ masa CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12500	0,4	1
150000	5	12
1000000	34	80
4500000	150	360
9000000	300	720

* Potență nominală a substanței medicamentoase = 12500 UI/mg

Pct. 4.3 Contraindicații

Notă: Dacă există, orice contraindicație în miastenia gravis ar trebui eliminată și înlocuită cu un avertisment la pct. 4.4, după cum este indicat mai jos.

Pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată pentru toate RCP pentru produsele pentru administrare intravenoasă de CMS/colistin pentru a include următoarele avertismente:

Trebuie luată în considerare administrarea concomitentă intravenoasă a colistimetatului de sodiu cu un alt agent antibacterian, ori de câte ori acest lucru este posibil, ținând seama de sensibilitățile rămase ale agentului(agenților) patogen(i) în tratament. Pe măsură ce dezvoltarea rezistenței la colistin intravenos a fost raportată în special atunci când este utilizat în monoterapie, trebuie luată în considerare administrarea concomitentă cu alți agenți antibacterieni pentru a preveni dezvoltarea rezistenței.

Există date clinice limitate privind eficacitatea și siguranța colistimetatului de sodiu administrat intravenos. Dozele recomandate, la toate subpopulațiile de pacienți, se bazează în egală măsură pe date limitate (clinice și farmacocinetice/farmacodinamice). În special, există date limitate privind siguranța pentru utilizarea de doze mari (> 6 MUI/zi) și utilizarea unei doze de încărcare, precum și pentru populații speciale (pacienți cu insuficiență renală și la copii și adolescenți). Colistimetat de sodiu trebuie utilizat numai atunci când alte antibiotice, mai frecvent prescrise, nu sunt eficiente sau nu sunt adecvate.

Monitorizarea funcției renale trebuie efectuată la începutul tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului, la toți pacienții. Doza de colistimetat de sodiu trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct 4.2). Pacienții hipovolemici sau cei care primesc alte medicamente potențial nefrotoxice au un risc crescut de nefrotoxicitate determinată de colistin (vezi pct 4.5 și 4.8). În unele studii, nefrotoxicitatea a fost raportată a fi asociată cu doza cumulată și cu durata tratamentului. Raportul dintre beneficiul determinat de durata prelungită a tratamentului și riscul potențial crescut de toxicitate renală trebuie cântărit cu atenție.

Se recomandă prudență în cazul administrării colistimetatului de sodiu la sugari cu vârsta < de 1 an, deoarece funcția renală nu este pe deplin matură în această grupă de vârstă. În plus, efectul funcției renale și metabolice imature privind transformarea colistimetatului de sodiu în colistin nu este cunoscut.

În cazul apariției unei reacții alergice, tratamentul cu colistimetat de sodiu trebuie întrerupt și trebuie adoptate măsurile adecvate.

Concentrațiile plasmatiche mari de colistimetat de sodiu, care pot fi asociate cu supradozajul sau cu eșecul de a reduce doza la pacienții cu insuficiență renală, au fost raportate că determină efecte neurotoxice, cum sunt parestezii faciale, slăbiciune musculară, vertij, tulburări de vorbire, instabilitate vasomotorie, tulburări de vedere, confuzie, psihoză și apnee. Pacienții la care apar parestezii periorale și la nivelul extremităților, care sunt semne de supradozaj, trebuie monitorizați (vezi pct 4.9).

Colistimetatul de sodiu este cunoscut că reduce eliberarea presinaptică de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuro-musculare și trebuie utilizat cu cea mai mare precauție și numai dacă este absolut necesar la pacienții cu miastenia gravis.

Stopul respirator a fost raportat după administrarea intramusculară de colistimetat de sodiu. Insuficiența renală crește posibilitatea apariției apneei și blocajului neuromuscular după administrarea de colistimetat de sodiu.

Colistimetat de sodiu trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu porfirie.

Colita asociată administrării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate aproape la toți agenții antibacterieni și pot să apară și după administrarea de colistimetat de sodiu. Severitatea acestora poate varia de la ușoară la amenințătoare de viață. Este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea de colistimetat de sodiu (vezi pct 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Notă: Dacă administrarea intratecală este inclusă în RCP produsului dvs., ar trebui să fie, de asemenea, incluse următoarele:

Colistimetatul de sodiu administrat intravenos nu traversează bariera hematoencefalică într-o măsură

relevantă clinic. Administrarea intratecală sau intraventriculară de colistimetat de sodiu în tratamentul meningitei nu a fost investigată sistematic în studii clinice și este susținută numai de raportări de cazuri. Datele în ceea ce privește schema de administrare sunt foarte limitate. Efectul advers cel mai frecvent observat după administrarea CMS a fost meningita aseptică (vezi pct 4.8).

Pct. 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată pentru toate RCP pentru produsele pentru administrare intravenoasă de CMS/colistin pentru a include următoarele enunțuri:

Utilizarea concomitentă de colistimetat de sodiu administrat intravenos cu alte medicamente potențial nefrotoxice sau neurotoxice trebuie efectuată cu mare precauție.

Utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu administrat în alte forme trebuie efectuată cu mare precauție deoarece experiența existentă este mică și există posibilitatea de toxicitate cumulată.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune *in vivo*. Mecanismul de conversie a colistimetatului de sodiu în substanța activă, colistin, nu este caracterizat. Mecanismul de clearance al colistinului, inclusiv gestionarea renală, este la fel de necunoscut. Colistimetatul de sodiu sau colistinul nu a indus activitatea niciunei enzime P 450 (CYP) testate (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 3A4/5) în studiile efectuate *in vitro* în hepatocitele umane.

Potențialul de interacțiuni medicamentoase trebuie avut în vedere atunci când [Nume produs] este administrat concomitent cu medicamente cunoscute că inhibă sau induce enzimele care metabolizează medicamente sau cu medicamente care reprezintă un substrat pentru mecanismele de transport renale.

Având în vedere efectele colistinului cu privire la eliberarea de acetilcolină, relaxante musculare non-depolarizante trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează colistimetat de sodiu, deoarece efectele acestora ar putea fi prelungite (vezi pct 4.4).

Administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu și macrolide, cum sunt azitromicina și claritromicina sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacină și ciprofloxacină, trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct 4.4).

Pct. 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată pentru toate RCP pentru produsele pentru administrare intravenoasă de CMS/colistin pentru a include următoarele enunțuri:

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, alte antibacteriene, polimixine.

Codul ATC: J01XB01

Mecanism de acțiune

Colistin este un agent antibacterian de tip polipeptidă ciclică care aparține grupului polimixine. Polimixine acționează prin deteriorarea membranei celulare și efectele fiziologice rezultate sunt letale pentru bacterii. Polimixine sunt selective pentru bacterii Gram-negative aerobe, care au o membrană externă hidrofobă.

Rezistență

Bacterii rezistente sunt caracterizate prin modificarea grupărilor fosfat lipopolizaharidice, care sunt substituite cu etanolamină sau aminoarabinoză. Bacteriile Gram-negative cu rezistență naturală, precum *Proteus mirabilis* și *Burkholderia cepacia*, au prezentat o înlocuire completă a fosfatului de lipide cu etanolamină sau aminoarabinoză.

Este de așteptat apariția rezistenței încrucișate între colistin (polimixina E) și polimixină B. Având în

vedere că mecanismul de acțiune al polimixinelor este diferit de cel al altor agenți antibacterieni, nu ar fi de așteptat ca rezistența la colistin și polimixină datorată mecanismului de mai sus să determine și rezistența la alte clase de medicamente.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

S-a raportat că polimixinele au un efect bactericid dependent de concentrație asupra bacteriilor sensibile. fASC/CMI este considerată a fi corelat cu eficacitatea clinică.

Valori critice EUCAST

	Sensibilitate (S)	Rezistență (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 Valorile critice se aplică la doza de 2-3 MUI x 3. Poate fi necesară o doză de încărcare (9 MUI).

Sensibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale despre rezistență sunt de dorit, mai ales atunci când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecții, este discutabilă.

Specii frecvent sensibile
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (cunoscut anterior ca <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organisme cu rezistență naturală
<i>Burkholderia cepacia</i> și speciile înrudite
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată pentru toate RCP pentru produsele pentru administrare intravenoasă de CMS/colistin pentru a include următoarele enunțuri:

Informațiile asupra farmacocineticii colistimetatului de sodiu (CMS) și colistinului sunt limitate. Există indicii că farmacocinetica la pacienții în stare critică diferă de cea la pacienții cu dereglare fiziologică mai puțin severă și la voluntari sănătoși. Următoarele date sunt bazate pe studii folosind HPLC pentru a determina concentrațiile plasmatice de CMS/colistin.

După perfuzia de colistimetat de sodiu, substanța inactivă este convertită în substanța activă, colistin. Concentrațiile plasmatice maxime de colistin s-a demonstrat că apar cu o întârziere de până la 7 ore după administrarea de colistimetatului de sodiu la pacienții în stare critică.

Distribuție

Volumul de distribuție a colistinului la subiecții sănătoși este scăzut și corespunde aproximativ cu lichidul extracelular (ECF). Volumul de distribuție este semnificativ crescut la subiecții stare critică. Legarea de proteinele plasmatică este moderată și scade la concentrații mai mari. În absența inflamației meningeale, pătrunderea în lichidul cefalorahidian (LCR) este minimă, dar crește în prezența inflamației meningeale.

Atât CMS, cât și colistinul prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze relevante clinic.

Eliminare

Se estimează că aproximativ 30% din colistimetatul de sodiu este transformat în colistin la subiecții sănătoși, clearance-ul său este dependent de clearance-ul creatininei și, pe măsură ce funcția renală scade, o porțiune mai mare de CMS este convertit în colistin. La pacienții cu funcție renală foarte slabă (clearance creatinină <30 ml/min), gradul de conversie ar putea fi la crescut până la 60 și 70%. CMS este eliminat în principal de rinichi prin filtrare glomerulară. La subiecții sănătoși, între 60% și 70% din CMS este excretat nemodificat în urină în 24 de ore.

Eliminarea de colistin activ este incomplet caracterizată. Colistinul suferă o reabsorbție tubulară renală masivă și poate fi eliminat non-renal sau prezintă o metabolizare renală cu potențial de acumulare renală. Clearance-ul de colistin este scăzut în insuficiența renală, posibil din cauza conversiei crescute de CMS.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a colistinului la subiecții sănătoși și la cei cu fibroză chistică este raportat a fi în jur de 3 ore și respectiv 4 ore, cu un clearance total de aproximativ 3 l/oră. La pacienții în stare critică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost raportat a fi prelungit la aproximativ 9-18 ore.

Prospectul

1. Ce este [Nume produs] și pentru ce se utilizează

Notă: Prospectul existent se va modifica (inserarea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea de mai jos:

[Nume produs] este administrat prin injectare pentru tratarea unor tipuri de infecții grave, cauzate de anumite bacterii. [Nume produs] se utilizează atunci când alte antibiotice nu sunt potrivite.

2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> [Nume produs]

Notă: Prospectul existent se va modifica (inserarea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea de mai jos. Dacă există, orice contraindicație în miastenia gravis ar trebui eliminată și înlocuită cu un avertisment, după cum este indicat mai jos.

Nu <luați> <utilizați> [Nume produs]

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la colistimetat de sodiu, colistin sau la alte polimixine.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați [Nume produs], adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- Dacă aveți sau ați avut în trecut afecțiuni ale rinichilor.
- Dacă aveți miastenia gravis
- Dacă aveți porfirie

La copiii prematuri și nou-născuți trebuie manifestată o atenție specială atunci când se utilizează [Nume produs], deoarece rinichii nu sunt încă complet dezvoltați.

[Nume produs] împreună cu alte medicamente

- medicamente care pot afecta modul în care funcționează rinichii. Administrarea acestor medicamente în același timp cu [Nume produs] poate crește riscul de afectare a rinichilor
- medicamente care pot afecta sistemul nervos. Administrarea acestor medicamente în același timp cu [Nume produs] poate crește riscul de efecte adverse la nivelul sistemului nervos
- medicamente denumite relaxante musculare, utilizate adesea în timpul anesteziei generale. [Nume produs] poate crește efectele acestor medicamente. Dacă veți avea o anestezie generală, informați medicul anestezist că sunteți în tratament cu [Nume produs]

Dacă aveți miastenia gravis și luați și alte antibiotice macrolide (cum sunt azitromicina, claritromicina sau eritromicina) sau antibiotice numite fluorochinolone (cum sunt ofloxacin, ciprofloxacin și norfloxacin), administrarea de [Nume produs] crește și mai mult riscul de slăbiciune musculară și dificultăți de respirație.

Administrarea de [Nume produs] în perfuzie, în același timp cu [Nume produs] sub formă inhalatorie, poate crește riscul de reacții adverse.

3. Cum să <luați> <utilizați> [Nume produs]

Notă: Prospectul existent se va modifica (inserarea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea de mai jos. O prezentare sub formă de tabel a schemei de dozare ar putea fi considerată acceptabilă.

[Nume produs] este administrat de către medicul dumneavoastră sub formă de perfuzie într-o venă în decursul a 30 - 60 de minute.

Doza zilnică uzuală la adulți este de 9 milioane de unități, împărțite în două sau trei doze. Dacă nu sunteți într-o stare prea bună, vi se va administra o dată o doză mai mare de 9 milioane de unități, la începutul tratamentului.

În unele cazuri, medicul dumneavoastră poate lua decizia de a vă administra o doză zilnică mai mare, de până la 12 milioane de unități.

Doza zilnică uzuală pentru copii cu greutate de până la 40 kg este cuprinsă între 75 000 și 150 000 de unități pe kilogram din masa corporală, împărțit în trei doze.

Dozele mai mari s-au administrat ocazional în cazul pacienților cu fibroză cistică.

Copiilor și adulților cu probleme renale, inclusiv cei care efectuează ședințe de dializă, li se administrează în general doze mai mici.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza regulat funcția renală cât timp primiți [Nume produs].

Modificări acceptate de CHMP, aduse Informațiilor despre produs ale produselor ce conțin CMS pentru soluție de inhalat sau de inhalat prin nebulizator

Rezumatul caracteristicilor produsului

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată astfel:

Secțiunea 4.1 Indicații terapeutice

[Nume produs] este indicat pentru adulți și copii, în tratamentul infecțiilor pulmonare cronice, cauzate de *Pseudomonas aeruginosa*, în cazul pacienților cu fibroză cistică (vezi pct. 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Pct. 4.2 Doze și mod de administrare

Notă: Redactarea acestei secțiuni ar trebui modificată astfel:

Se recomandă administrarea colistimetatului sodic (CMS) sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea acestuia.

Doze

Doza poate fi ajustată în funcție de severitatea afecțiunii și de răspunsul clinic.

Intervale de doze recomandate:

Administrare prin inhalare

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta ≥ 2 ani

1-2 MUI, de două sau de trei ori pe zi (maxim 6 MUI/zi)

Copii < 2 ani

0,5-1 MUI de două ori pe zi (maxim 2 MUI/zi)

Trebuie respectate indicațiile clinice relevante privind regimul de tratament, inclusiv durata tratamentului, periodicitatea și administrarea concomitentă a altor agenți antibacterieni.

Pacienți vârstnici

Nu se consideră că este necesară ajustarea dozelor

Insuficiența renală

Nu se consideră că este necesară ajustarea dozelor, însă trebuie exercitată o atenție deosebită în cazul pacienților cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiența hepatică

Nu se consideră că este necesară ajustarea dozelor

Mod de administrare

Administrare inhalatorie.

[Este posibil să fie incluse informații legate de nebulizatorul(nebulizatoarele) adecvate și de caracteristicile de dozare]

Colistimetatul de sodiu va fi hidrolizat în substanță activă colistin în soluție apoasă. Pentru precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare a soluțiilor reconstituite, vezi pct. 6.6.

Dacă sunt urmate și alte tratamente, ordinea acestora trebuie să fie cea recomandată de către medic.

Tabel de conversie a dozelor:

În UE, doza de colistimetat de sodiu (CMS) trebuie prescrisă și administrată numai în unități internaționale (UI) . Eticheta produsului precizează numărul de UI pe flacon.

Din cauza diferitelor exprimări ale dozei în termeni de potență au apărut confuzii și erori de administrare a medicamentului. În SUA și în alte părți ale lumii, doza este exprimată în miligrame de activitate de bază colistin (mg CBA).

Următorul tabel de conversie este pregătit pentru informații și valorile trebuie considerate numai nominale și aproximative.

Tabel de conversie CMS

Potență		≈ masa CMS (mg)*
UI	≈ mg CBA	
12500	0,4	1
150000	5	12
1000000	34	80
4500000	150	360
9000000	300	720

* Potență nominală a substanței medicamentoase = 12500 UI/mg

Prospectul

1. Ce este [Nume produs] și pentru ce se utilizează

Notă: Prospectul existent se va modifica (inserarea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea de mai jos:

[Nume produs] se administrează sub formă inhalatorie pentru tratamentul infecțiilor pulmonare cronice în cazul pacienților cu fibroză cistică. [Nume produs] se utilizează când aceste infecții sunt cauzate de bacteria denumită *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> [Nume produs]

Notă: Prospectul existent se va modifica (inserarea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea de mai jos. Dacă există, orice contraindicație în miastenia gravis ar trebui eliminată și înlocuită cu un avertisment, după cum este indicat mai jos.

Nu <luați><utilizați> [Nume produs]

- Dacă sunteți alergic (hipersensibil) la colistimetat de sodiu, colistin sau la alte polimixine.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați [Nume produs], adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale

- Dacă aveți sau ați avut în trecut afecțiuni ale rinichilor.
- Dacă aveți miastenia gravis
- Dacă aveți porfirie

- Dacă aveți astm.

La copiii prematuri și nou-născuți trebuie manifestată o atenție specială atunci când se utilizează [Nume produs], deoarece rinichii nu sunt încă complet dezvoltați.

[Nume produs] împreună cu alte medicamente

- medicamente care pot afecta modul în care funcționează rinichii. Administrarea acestor medicamente în același timp cu [Nume produs] poate crește riscul de afectare a rinichilor.
- medicamente care pot afecta sistemul nervos. Administrarea acestor medicamente în același timp cu [Nume produs] poate crește riscul de efecte adverse la nivelul sistemului nervos
- medicamente denumite relaxante musculare, utilizate adesea în timpul anesteziei generale. [Nume produs] poate crește efectele acestor medicamente. Dacă urmează să vi se efectueze anestezie generală, informați medicul anestezișt că sunteți în tratament cu [Nume produs]

Dacă aveți miastenia gravis și luați și alte antibiotice macrolide (cum sunt azitromicina, claritromicina sau eritromicina) sau antibiotice numite fluorochinolone (cum sunt ofloxacin, ciprofloxacin și norfloxacin), administrarea de [Nume produs] crește și mai mult riscul de slăbiciune musculară și dificultăți de respirație.

Administrarea de [Nume produs] în perfuzie, în același timp cu [Nume produs] sub formă inhalatorie, poate crește riscul de reacții adverse.

3. Cum să <luați><utilizați> [Nume produs]

Notă: Prospectul existent se va modifica (inserarea, înlocuirea sau eliminarea textului, după caz) pentru a reflecta formularea de mai jos. O prezentare sub formă de tabel a schemei de dozare ar putea fi considerată acceptabilă.

Doza uzuală pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani este de 1-2 milioane de unități, de două sau de trei ori pe zi (maxim 6 milioane de unități pe zi).

Doza uzuală pentru copii cu vârsta sub 2 ani este de 0,5-1 milioane de unități, de două ori pe zi (maxim 2 milioane de unități pe zi).

Medicul dumneavoastră poate decide să vă regleze doza, în funcție de starea dumneavoastră. Dacă luați și alte medicamente sub formă inhalatorie, medicul dumneavoastră vă va spune în ce ordine să le luați.