

Príloha III

**Zmeny a doplnenia príslušných častí súhrnu charakteristických
vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa**

Zmeny v informácii o lieku, schválené výborom CHMP, pre lieky na injekciu alebo infúziu, ktoré obsahujú CMS

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Časť 4.1 Terapeutické indikácie

Poznámka: Znenie tejto časti má byť nahradené nasledujúcim znením:

[Názov lieku] je indikovaný u dospelých a detí, vrátane novorodencov, na liečbu závažných infekcií spôsobených aeróbnymi gramnegatívnymi patogénmi u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní antibiotík.

Časť 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Poznámka: Znenie tejto časti má byť nahradené nasledujúcim znením:

Dávka, ktorá sa má podať a dĺžka liečby majú zohľadniť závažnosť infekcie a tiež klinickú odpoveď. Terapeutické postupy majú byť dodržané.

Dávka je vyjadrená v medzinárodných jednotkách (international units, IU) kolistimetátu sodného (colistimethate sodium, CMS). Konverzná tabuľka s CMS uvádzaným v jednotkách IU na CMS uvádzaný v mg a tiež na mg aktivity kolistínovej bázy (CBA) je zaradená na konci tejto časti.

Dávkovanie

Nasledovné odporúčané dávky vychádzajú z obmedzených populačných farmakokinetických údajov u závažne chorých pacientov (pozri časť 4.4):

Dospelí a dospelievajúci

Udržiavacia dávka 9 MIU/deň v 2 – 3 rozdelených dávkách.

U pacientov, ktorí sú závažne chorí sa má podať 9 MIU ako úvodná dávka. Najvhodnejší časový interval pre prvú udržiavaciu dávku nebol stanovený.

Modelové príklady naznačujú, že v niektorých prípadoch môžu byť u pacientov s dobrou obličkovou funkciou potrebné úvodné a udržiavacie dávky až do 12 MIU. Klinické skúsenosti s takými dávkami sú napriek tomu výrazne obmedzené a bezpečnosť nebola stanovená.

Úvodná dávka sa aplikuje pacientom s normálnymi a zhoršenými funkciami obličiek, vrátane tých, ktorí sú na liečbe nahradzujúcej funkciu obličiek.

Porucha funkcie obličiek

Úpravy dávok pri porušenej funkcii obličiek sú potrebné ale farmakokinetické údaje dostupné pre pacientov s porušenou funkciou obličiek sú veľmi obmedzené.

Ako usmernenie sa odporúčajú nasledovné úpravy dávok.

Zníženia dávky sa odporúčajú u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min:
Odporúčané dávkovanie je dvakrát denne.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Denná dávka
< 50 - 30	5,5 - 7,5 MIU
< 30 - 10	4,5 - 5,5 MIU
< 10	3,5 MIU

MIU = milión IU

Hemodialýza a nepretržitá hemo(dia)filtrácia

Kolistín sa javí ako dialyzovateľný pomocou konvenčnej hemodialýzy (conventional haemodialysis, CVVHF) a kontinuálnej venovenózne hemo(dia)filtrácie (continuous venovenous haemo(dia)filtration, CVVHDF). K dispozícii je výrazne obmedzené množstvo údajov z farmakokinetických štúdií populácie, od veľmi malého počtu pacientov, ktorí sú na liečbe nahradzujúcej funkciu obličiek. Nemožno stanoviť stabilnú odporúčanú dávku. Majú sa zvážiť nasledovné režimy.

Hemodialýza

Dni bez hemodialýzy: 2,25 MIU/deň (2,2 - 2,3 MIU/deň)

V deň hemodialýzy: 3 MIU/deň počas hemodialyzačných dní, má sa podať po hemodialýze.

Odporúčané dávkovanie je dvakrát denne.

CVVHF/CVVHDF

Ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Odporúčané dávkovanie je trikrát denne.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s porušenou funkciou pečene. Pri podávaní kolistimetátu sodného týmto pacientom sa odporúča opatrnosť.

Starší ľudia

U starších ľudí s normálnou funkciou obličiek sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné.

Pediatrická populácia

Údaje potvrdzujúce dávkovací režim u pediatrických pacientov sú veľmi obmedzené. Pri výbere dávky je potrebné vziať do úvahy obličkovú zrelosť. Dávka má vychádzať z čistej telesnej hmotnosti.

Deti ≤ 40 kg

75 000 – 150 000 IU/kg/deň rozdelených do 3 dávok.

Pre deti s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg sa má zvážiť použitie dávkovacích odporúčaní pre dospelých.

Použitie dávok >150 000 IU/kg/deň bolo hlásené u detí s cystickou fibrózou.

Nie sú k dispozícii údaje o použití ani o veľkosti úvodnej dávky u závažne chorých detí.

U detí s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávky.

Poznámka: Nasledujúce odporúčania dávkovania pri intratekálnom a intraventrikulárnom podaní majú byť zahrnuté v SPC, pretože lieková forma všetkých liekov, ktorých sa táto procedúra týka, je

vhodná pre tieto spôsoby podania (vyplýva z pH, neprítomnosti konzervačných látok a antioxidantov a objemu na injekciu).

Intratekálne a intraventrikulárne podanie

U dospelých je odporúčané nasledovné dávkovanie vyplývajúce z obmedzených údajov:

Intraventrikulárny spôsob

125 000 IU/deň

Intratekálne podávané dávky nemajú presiahnuť tie, ktoré sú odporúčané pre intraventrikulárne použitie.

U detí nemožno stanoviť žiadne špecifické odporúčané dávkovanie pre intratekálne a intraventrikulárne spôsoby podania.

Spôsob podávania

[Názov lieku] sa podáva intravenózne ako pomalá infúzia počas 30 -60 min.

Kolistimetát sodný sa vo vodnom roztoku hydrolyzuje na liečivo kolistín. Pri príprave dávky, najmä keď je potrebná kombinácia viacdávkových injekčných liekoviek, sa musí rekonštitúcia potrebnej dávky vykonať použitím prísne aseptickkej techniky (pozri časť 6.6).

Konverzná tabuľka týkajúca sa dávky:

V Európskej Únii sa musí dávka kolistimetátu sodného (CMS) predpisovať a podávať iba v medzinárodných jednotkách (international units, IU). Označenie obalu lieku uvádza množstvo IU v injekčnej liekovke.

Vyskytli sa nejasnosti a chyby pri liečbe z dôvodu rôznych vyjadrení dávky, čo sa týka sily. V Spojených štátoch a v iných častiach sveta sa dávka vyjadruje v miligramoch aktivity kolistínovej bázy (mg CBA).

Nasledovná konverzná tabuľka je pripravená pre informáciu a hodnoty sa musia považovať za nominálne a iba približné.

Konverzná tabuľka pre CMS

Hodnota		≈ hmotnosť CMS (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

*Nominálna hodnota liekovej substancie = 12 500 IU/mg

Časť 4.3 Kontraindikácie

Poznámka: Všetky kontraindikácie pre myasténiu gravis, ak sú uvedené, majú byť vymazané a nahradené upozorneniami v časti 4.4, ako je to nižšie vyjadrené.

Časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri podávaní

Poznámka: Znenie tejto časti má byť revidované pre všetky SPC liekov na intravenózne podanie CMS/-kolistínu tak, aby zahŕňalo nasledovné upozornenia:

Vždy keď je to možné, má sa zväziť súčasné intravenózne podávanie kolistimetátu sodného s iným antibiotikom a má sa zohľadniť zostávajúca citlivosť patogénov počas liečby. Keďže bol zaznamenaný nárast rezistencie na intravenózne kolistín, najmä keď sa používal v monoterapii, má sa zväziť súčasné podávanie s inými antibiotikami, aby sa predišlo vzniku rezistencie.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti intravenózneho kolistimetátu sodného. Odporúčané dávky vo všetkých podskupinách (pacientov) tiež vychádzajú z obmedzených údajov (klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje). K dispozícii sú najmä obmedzené údaje o bezpečnosti používania vysokých dávok (> 6 MIU/deň) a o použití úvodnej dávky a pre osobitné skupiny pacientov (pacienti s poruchou funkcie obličiek a pediatrika populácia). Kolistimetát sodný sa môže používať iba vtedy, ak bežne predpísované antibiotiká sú neúčinné alebo nevhodné.

U všetkých pacientov sa má na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sledovať funkcia obličiek. Dávka kolistimetátu sodného sa má upraviť podľa klirensu kreatinínu (pozri časť 4.2). Kolistín zvyšuje riziko nefrotoxicity u pacientov, ktorí sú hypovolemickí alebo u tých, ktorí dostávajú iné potenciálne nefrotoxické lieky (pozri časti 4.5 a 4.8). V niektorých štúdiách bola hlásená nefrotoxicita v súvislosti s kumuláciou dávky a dĺžkou liečby. Prínos z predĺženého trvania liečby má byť vyvážený v porovnaní s potenciálnym zvýšeným rizikom obličkovej toxicity.

Pri podávaní kolistimetátu sodného dojčatám mladším ako 1 rok sa vyžaduje opatrnosť, pretože v tejto vekovej skupine nie je funkcia obličiek úplne zrelá. Okrem toho, vplyv nedozrelej obličkovej a metabolickej funkcie na konverziu kolistimetátu sodného na kolistín nie je známy.

V prípade alergickej reakcie sa musí liečba kolistimetátom sodným ukončiť a musia byť vykonané vhodné opatrenia.

Vysoké koncentrácie kolistimetátu sodného v sére, ktoré môžu byť spojené s predávkovaním alebo neschopnosťou znížiť dávku u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek, viedli k neurotoxickým účinkom ako napr. faciálna parestézia, svalová slabosť, vertigo, zle zrozumiteľná reč, vazomotorická nestabilita, poruchy zraku, zmätenosť, psychóza a apnoe. Pri periorálnej parestézii a parestézii v končatinách, ktoré sú prejavom predávkovania (pozri časť 4.9), sa má vykonávať monitorovanie.

Je známe, že kolistimetát sodný znižuje presynaptické uvoľňovanie acetylcholínu pri nervovo-svalovom spojení a preto sa má u pacientov s myasténiou gravis použiť s maximálnou opatrnosťou a iba ak je evidentne potrebný.

Po intramuskulárnom podaní kolistimetátu sodného bola hlásená zástava dýchania. Zhoršená funkcia obličiek zvyšuje po podaní kolistimetátu sodného pravdepodobnosť apnoe a nervosvalovej blokády.

Kolistimetát sodný sa má u pacientov s porfýriou používať s veľmi veľkou opatrnosťou.

Takmer u všetkých antibiotík bola hlásená kolitída a pseudomembránová kolitída spojená s užívaním antibiotík a môže sa vyskytnúť aj pri kolistimetáte sodnom. Závažnosť môže byť v rozsahu od miernej až po život ohrozujúcu. Je dôležité zväziť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa objavila hnačka počas podávania kolistimetátu sodného alebo po podaní (pozri časť 4.8). Má sa zväziť prerušenie

liečby a podanie špecifickej liečby na *Clostridium difficile*. Lieky potláčajúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Poznámka: Ak je v SPC vášho lieku uvedené intratekálne podanie, má sa zahrnúť aj nasledovné:

Intravenózne kolistimetát sodný neprestupuje hematoencefalickou bariérou v klinicky významnom rozsahu. Použitie intratekálne alebo intraventriculárne podaného kolistimetátu sodného pri liečbe meningitídy nebolo v klinických štúdiách systematicky skúmané a je podložené iba záznamovými formulármi. Údaje, ktoré potvrdzujú dávkovanie sú veľmi obmedzené. Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom podania CMS bola aseptická meningitída (pozri časť 4.8).

Časť 4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Znenie tejto časti má byť revidované pre všetky SPC liekov na intravenózne podanie CMS/-kolistínu tak, aby zahŕňalo nasledovné upozornenia:

Súčasné podávanie intravenózneho kolistimetátu sodného s inými liekmi, ktoré sú potenciálne nefrotoxicke alebo neurotoxicke sa má vykonávať s veľkou opatnosťou.

Súčasné používanie ďalších foriem kolistimetátu sodného sa má uskutočňovať s opatnosťou, pretože je málo skúseností a pravdepodobnosť kumulatívnej toxicity.

Neboli vykonané žiadne *in-vivo* interakčné štúdie. Mechanizmus konverzie kolistimetátu sodného na liečivo kolistín nie je popísaný. Mechanizmus klirensu kolistínu, vrátane transportu obličkou, je tiež neznámy. Kolistimetát sodný alebo kolistín neaktivoval žiaden P 450 (CYP) enzým skúšaný (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) v *in vitro* štúdiách ľudských hepatocytov.

Treba mať na pamäti potenciálne interakcie medzi dvoma liekmi, keď sa [Názov lieku] súčasne podáva s liekmi, ktoré sú známe tým, že inhibujú alebo indukujú liek metabolizujúci enzýmy alebo lieky známe ako substráty pre obličkový transport.

Vzhľadom na vplyv kolistínu na uvoľňovanie acetylcholínu, nedepolarizujúce svalové relaxanciá sa majú používať s opatnosťou u pacientov prijímajúcich kolistimetát sodný, pretože ich účinky môžu byť predĺžené (pozri časť 4.4).

U pacientov s myasténiou gravis (pozri časť 4.4) sa má súčasná liečba s kolistimetátom sodným a makrolidmi ako napr. azitromycín a klaritromycín alebo fluorochinolónmi ako napr. norfloxacin a ciprofloxacín vykonávať s opatnosťou.

Časť 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Poznámka: Znenie tejto časti má byť revidované pre všetky SPC liekov na intravenózne podanie CMS/-kolistínu tak, aby zahŕňalo nasledovné upozornenia:

Farmaceutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne liečivá, polymyxíny
ATC kód: J01XB01

Mechanizmus účinku

Kolistín je cyklické polypeptidové antibiotikum patriace do skupiny polymyxínov. Polymyxíny účinkujú tak, že poškodzujú bunkovú membránu a výsledné fyziologické účinky sú pre baktériu smrteľné. Polymyxíny sú selektívne na aeróbne gramnegatívne baktérie, ktoré majú hydrofóbnu vonkajšiu membránu.

Rezistencia

Rezistentné baktérie sú charakterizované zmenou fosfátových skupín lipopolysacharidov, ktoré sa substituujú etanolamínom alebo amínoarabínózou. Prirodzene rezistentné gramnegatívne baktérie, ako

napr. *Proteus mirabilis* and *Burkholderia cepacia* vykazujú úplnú substitúciu ich lipidových fosfátov etanolamínom alebo amínoarabínózou.

Skrížená rezistencia medzi kolistínom (polymyxín E) a polymyxínom B je očakávaná. Keďže mechanizmus účinku polymyxínov je iný ako mechanizmus účinku ostatných antibiotík, neočakáva sa, že rezistencia na kolistín a polymyxín samotným vyššie zmieneným mechanizmom vyústi do rezistencie na iné skupiny liekov.

Farmakokinetika/Farmakodynamika - vzťahy

Bol hlásený baktericídny účinok polymyxínov, závislý od koncentrácie, na citlivé baktérie. Pomer AUC/MIC je vo vzájomnom vzťahu s klinickým účinkom.

EUCAST limity

	Citlivý (susceptible, S)	Rezistentný (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$

^a Limity sa vzťahujú na dávkovanie 2 - 3 MIU x 3. Môže byť potrebná úvodná dávka (9 MIU).

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a v čase pre vybrané kmene a lokálna informácia o rezistencii je potrebná, najmä pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyžadovať rada odborníka, keď je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prínos liečiva u aspoň niektorých typov infekcií je sporný.

Často citlivé kmene
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Kmene, pre ktoré môže byť získaná rezistencia problémom
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (pôvodne <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
V podstate rezistentné organizmy
<i>Burkholderia cepacia</i> a súvisiace kmene
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Poznámka: Znenie tejto časti má byť revidované pre všetky SPC liekov na intravenózne podanie CMS/-kolistínu tak, aby zahŕňalo nasledovné upozornenia:

Informácie o farmakokinetike kolistimetátu sodného (CMS) a kolistínu sú obmedzené. Existujú indikácie, že farmakokinetika u závažne chorých pacientov sa líši od tej u pacientov, ktorí majú menej

závažnú fyziologickú poruchu a od tej u zdravých dobrovoľníkov. Nasledujúce údaje vyplývajú zo štúdií, v ktorých sa na stanovenie plazmatických koncentrácií CMS/kolistín používala HPLC.

Po infúzii kolistimetátu sodného sa liek premieňa z neaktívnej formy na aktívny kolistín. Preukázalo sa, že u závažne chorých pacientov sa maximálne plazmatické koncentrácie kolistínu dosahujú s oneskorením až do 7 hodín od podania kolistimetátu sodného.

Distribúcia

Distribučný objem kolistínu u zdravých jedincov je nízky a zodpovedá približne extracelulárnej tekutine (ECF). Distribučný objem je u závažne chorých jedincov významne zväčšený. Väzba na bielkoviny je stredne silná a pri vyšších koncentráciách klesá. Ak nie je prítomný meningeálny zápal, penetrácia do cerebrospinálnej tekutiny (cerebrospinal fluid, CSF) je minimálna, ale pri meningeálnom zápale sa zvyšuje.

Pri klinicky významnom rozsahu dávky vykazuje aj CMS aj kolistín lineárnu farmakokinetiku.

Eliminácia

Odhaduje sa, že u zdravých jedincov sa približne 30% kolistimetátu sodného premieňa na kolistín, jeho klírens závisí od klírensu kreatinínu a so znižujúcou sa funkciou obličiek sa väčšia časť CMS konvertuje na kolistín. U pacientov s veľmi slabou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) môže byť rozsah konverzie až 60 – 70 %. CMS sa eliminuje prevažne obličkami cestou glomerulárnej filtrácie. U zdravých jedincov sa 60 až 70 % CMS vylúči v nezmenenej forme v moči počas 24 hodín.

Eliminácia aktívneho kolistínu nie je úplne popísaná. Kolistín podlieh extenzívnej renálnej tubulárnej reabsorpcii a môže byť eliminovaný buď mimo obličiek alebo podstupuje renálny metabolizmus s možnosťou renálnej akumulácie. Klírens kolistínu klesá pri poruche funkcie obličiek, možno kvôli zvýšenej konverzii CMS.

Polčas kolistínu u zdravých jedincov zodpovedá približne 3 hodinám a u pacientov s cystickou fibrózou 4 hodinám, s celkovým klírensom okolo 3 l/h. U závažne chorých pacientov bol zaznamenaný polčas predĺžený približne na 9 – 18 hod.

Písomná informácia pre používateľa

1. Čo je [Názov lieku] a na čo sa používa

Poznámka: Existujúca písomná informácia pre používateľa má byť upravená (vložená, nahradenie alebo odstránenie textu, tak ako je to vhodné), aby odrážala nižšie uvedené znenie:

[Názov lieku] sa podáva injekčne na liečbu niektorých typov závažných infekcií spôsobených určitými baktériami. [Názov lieku] sa používa vtedy, keď iné antibiotiká nie sú vhodné.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [Názov lieku]

Poznámka: Existujúca písomná informácia pre používateľa má byť upravená (vložená, nahradenie alebo odstránenie textu, tak ako je to vhodné), aby odrážala nižšie uvedené znenie. Všetky kontraindikácie pre myasténiu gravis, ak sú uvedené, majú byť vymazané a nahradené upozorneniami v časti 4.4, ako je to nižšie vyjadrené.

Nepoužívajte [Názov lieku]

- ak ste alergický (precitlivený) na kolistimetát sodný, kolistín alebo iné polymyxíny.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať [Názov lieku], obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami

- Ak máte myasténiu gravis (ochorenie charakterizované svalovou slabosťou)
- Ak máte porfýriu (ochorenie s narušeným metabolizmom)

Je potrebná osobitná opatrnosť pri používaní [Názov lieku] u predčasne narodených detí a novorodencov, pretože ich obličky ešte nie sú úplne vyvinuté.

Iné lieky a [Názov lieku]

- lieky, ktoré môžu ovplyvniť funkciu vašich obličiek. Užívanie takýchto liekov súčasne s [Názov lieku] môže zvýšiť riziko poškodenia obličiek.
- lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš nervový systém. Užívanie takýchto liekov súčasne s [Názov lieku] môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov na váš nervový systém.
- lieky nazývané svalové relaxanciá, často používané počas celkovej anestézie. [Názov lieku] môže zvýšiť účinok týchto liekov. Ak máte podstúpiť celkovú anestéziu, povedzte svojmu anestéziológovi, že používate tento [Názov lieku]

Ak máte myasténiu gravis a tiež užívate iné antibiotiká, ktoré sa nazývajú makrolidy (ako napr. azitromycín, klaritromycín alebo erytromycín) alebo antibiotiká, ktoré sa nazývajú fluorochinolóny (ako napr. ofloxacín, norfloxacín a ciprofloxacín) užívanie [Názov lieku] ešte viac zvyšuje riziko svalovej slabosti a ťažkosti s dýchaním.

Súčasné používanie [Názov lieku] vo forme infúzie a aj v inhalačnej forme môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov.

3. Ako používať [Názov lieku]

Poznámka: existujúca písomná informácia pre používateľ'a má byť upravená (vložené, nahradenie alebo odstránenie textu, tak ako je to vhodné), aby odrážala nižšie uvedené znenie. Úprava dávkovania v tabuľke sa môže považovať za akceptovateľnú.

[Názov lieku] vám podá váš lekár vo forme infúzie do žily počas 30 – 60 minút.

Zvyčajná denná dávka u dospelých je 9 miliónov jednotiek, rozdelených do dvoch alebo troch dávok. Ak sa necítite celkom dobre, dostanete raz na začiatku liečby vyššiu dávku obsahujúcu 9 miliónov jednotiek.

V niektorých prípadoch sa môže váš lekár rozhodnúť podať vám vyššiu dennú dávku až do 12 miliónov jednotiek.

Zvyčajná denná dávka u detí s hmotnosťou do 40 kg je 75 000 až 150 000 jednotiek na kilogram telesnej hmotnosti, rozdelených do troch dávok. Vyššie dávky boli príležitostne podané pri cystickej fibróze.

Deti a dospelí s problémami s obličkami, vrátane tých, ktorí sú dialyzovaní, dostávajú zvyčajne nižšie dávky. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať funkciu obličiek počas podávania [Názov lieku].

Zmeny v informácii o lieku, schválené výborom CHMP, pre roztoky na inhaláciu alebo nebulizáciu, ktoré obsahujú CMS

Súhrn charakteristických vlastností lieku

Poznámka: Znenie tejto časti má byť nahradené nasledujúcim znením:

4.1. Terapeutické indikácie

[Názov lieku] je indikovaný na liečbu u dospelých a u pediatrických pacientov s chronickými pľúcnymi infekciami spôsobenými *Pseudomonas aeruginosa* u pacientov s cystickou fibrózou (pozri časť 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne odporúčania o správnom používaní antibiotík.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Poznámka: Znenie tejto časti má byť nahradené nasledujúcim znením:

Odporúča sa podávanie kolistimetátu sodného (CMS) pod dohľadom lekárov s primeranými skúsenosťami s jeho používaním.

Dávkovanie

Dávkovanie môže byť upravené v závislosti od závažnosti stavu a klinickej odpovede.

Odporúčaný rozsah dávok:

Podávanie cestou inhalácie

Dospelí, dospievajúci a deti ≥ 2 roky
1 - 2 MIU dva až trikrát za deň (max 6 MIU/deň)

Deti < 2 years
0,5 – 1 MIU dvakrát denne (max 2 MIU/deň)

Majú byť dodržané príslušné klinické odporúčania týkajúce sa liečebných režimov, vrátane dĺžky liečby, opakovania a súbežného podávania iných antibiotík.

Starší ľudia

Úprava dávok sa nepovažuje za potrebnú.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávok sa nepovažuje za potrebnú, aj keď u pacientov s porušenou funkciou obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Úprava dávok sa nepovažuje za potrebnú.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

[Môže byť vložená informácia o vhodnom rozprašovači (rozprašovačoch) a výstupné charakteristiky]

Kolistimetát sodný sa vo vodnom roztoku hydrolyzuje na liečivo kolistín. Pre špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s rekonštituovanými roztokmi pozri časť 6.6.

Ak prebieha aj iná liečba, má sa vykonávať v súlade s odporúčaniami lekára.

Konverzná tabuľka týkajúca sa dávky:

V Európskej Únii sa musí dávka kolistimetátu sodného (CMS) predpisovať a podávať iba v medzinárodných jednotkách (international units, IU). Označenie obalu lieku uvádza množstvo IU v injekčnej liekovke.

Vyskytli sa nejasnosti a chyby pri liečbe z dôvodu rôznych vyjadrení dávky, čo sa týka sily. V Spojených štátoch a v iných častiach sveta sa dávka vyjadruje v miligramoch aktivity kolistínovej bázy (mg CBA).

Nasledovná konverzná tabuľka je pripravená pre informáciu a hodnoty sa musia považovať za nominálne a iba približné.

Konverzná tabuľka pre CMS

Hodnota		≈ hmotnosť CMS (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

*Nominálna hodnota liekovej substancie = 12 500 IU/mg

Písomná informácia pre používateľa

1. Čo je [Názov lieku] a na čo sa používa

Poznámka: Existujúca písomná informácia pre používateľa má byť upravená (vložené, nahradenie alebo odstránenie textu, tak ako je to vhodné), aby odrážala nižšie uvedené znenie:

[Názov lieku] sa podáva vo forme inhalácie na liečbu chronických infekcií hrudníka u pacientov s cystickou fibrózou. [Názov lieku] sa používa vtedy, keď sú tieto infekcie zapríčinené špecifickou baktériou nazývanou *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete [Názov lieku]

Poznámka: Existujúca písomná informácia pre používateľa má byť upravená (vložené, nahradenie alebo odstránenie textu, tak ako je to vhodné), aby odrážala nižšie uvedené znenie. Všetky kontraindikácie pre myasténiu gravis, ak sú uvedené, majú byť vymazané a nahradené upozorneniami v časti 4.4, ako je to nižšie vyjadrené.

Nepoužívajte [Názov lieku]

- Ak ste alergický (precitlivený) na kolistimetát sodný, kolistín alebo na iné polymyxíny.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať [Názov lieku], obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru

- Ak máte alebo ste mali problémy s obličkami
- Ak máte myasténiu gravis (ochorenie charakterizované svalovou slabosťou)
- Ak máte porfýriu (ochorenie s narušeným metabolizmom)
- Ak máte astmu.

Je potrebná osobitná opatrnosť pri používaní [Názov lieku] u predčasne narodených detí a novorodencov, pretože ich obličky ešte nie sú úplne vyvinuté.

Iné lieky a [Názov lieku]

- lieky, ktoré môžu ovplyvniť funkciu vašich obličiek. Užívanie takýchto liekov súčasne s [Názov lieku] môže zvýšiť riziko poškodenia obličiek.
- lieky, ktoré môžu ovplyvniť váš nervový systém. Užívanie takýchto liekov súčasne s [Názov lieku] môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov na váš nervový systém.
- lieky nazývané svalové relaxanciá, často používané počas celkovej anestézie. [Názov lieku] môže zvýšiť účinok týchto liekov. Ak máte podstúpiť celkovú anestéziu, povedzte svojmu anestéziológovi, že používate tento [Názov lieku]

Ak máte myasténiu gravis a tiež užívate iné antibiotiká, ktoré sa nazývajú makrolidy (ako napr. azitromycín, klaritromycín alebo erytromycín) alebo antibiotiká, ktoré sa nazývajú fluorochinolóny (ako napr. ofloxacín, norfloxacín a ciprofloxacín), užívanie [Názov lieku] ešte viac zvyšuje riziko svalovej slabosti a ťažkosti s dýchaním.

Súčasné používanie [Názov lieku] vo forme infúzie a aj v inhalačnej forme môže zvýšiť riziko vedľajších účinkov.

3. Ako používať [Názov lieku]

Poznámka: existujúca písomná informácia pre používateľov má byť upravená (vložené, nahradenie alebo odstránenie textu, tak ako je to vhodné), aby odrážala nižšie uvedené znenie. Úprava dávkovania v tabuľke sa môže považovať za akceptovateľnú.

Zvyčajná dávka pre dospelých, dospelievajúcich a deti vo veku 2 rokov a staršie je 1 – 2 milióny jednotiek dva až trikrát denne (maximálne 6 miliónov jednotiek za deň).

Zvyčajná dávka pre deti mladšie ako 2 roky je 0,5 – 1 miliónov jednotiek dvakrát denne (maximálne 2 milióny jednotiek za deň).

Váš lekár sa môže rozhodnúť upraviť dávku v závislosti na okolnostiach. Ak tiež užívate iné lieky na inhaláciu, váš lekár vám povie, v akom poradí ich máte užívať.