

Priloga III

**Spremembe relevantnih delov povzetka glavnih značilnosti zdravila in
navodila za uporabo**

Spremembe, dogovorjene s CHMP za informacije o zdravilih za injiciranje ali infundiranje, ki vsebujejo NKM

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

Opomba: Besedilo v tem poglavju je treba nadomestiti z naslednjim besedilom:

Zdravilo [Ime zdravila] je pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki, indicirano za zdravljenje resnih okužb z izbranimi aerobnimi gramnegativnimi mikroorganizmi pri bolnikih, pri katerih so možnosti zdravljenja omejene (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

Poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Opomba: Besedilo v tem poglavju je treba nadomestiti z naslednjim besedilom:

Pri določanju odmerka in trajanja zdravljenja je treba upoštevati izrazitost okužbe in klinični odziv. Upoštevati je treba terapevtske smernice.

Odmerek je izražen v internacionalnih enotah (i.e.) natrijevega kolistimetata (NKM). Preglednica za pretvorbo iz i.e. NKM v mg NKM ter v mg aktivnosti kolistinove baze (AKB) je vključena na koncu tega poglavja.

Odmerjanje

Naslednja priporočila za odmerjanje temeljijo na maloštevilnih populacijskih farmakokinetičnih podatkih pri kritično bolnih bolnikih (glejte poglavje 4.4):

Odrasli in mladostniki

Vzdrževalni odmerek 9 milijonov i.e./dan v 2 do 3 deljenih odmerkih

Pri kritično bolnih bolnikih je treba uporabiti polnilni odmerek 9 milijonov i.e. Najustreznejši časovni presledek za prvi vzdrževalni odmerek še ni ugotovljen.

Modeliranje kaže, da sta lahko v nekaterih primerih pri bolnikih z dobrim delovanjem ledvic potrebna polnilni in vzdrževalni odmerek do 12 milijonov i.e. A kliničnih izkušenj s takšnimi odmerki je izredno malo in varnost ni ugotovljena.

Polnilni odmerek velja za bolnike z normalnim in okvarjenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na ledvičnem nadomestnem zdravljenju.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic je odmerek treba prilagoditi, toda farmakokinetičnih podatkov o bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je zelo malo.

Naslednje prilagoditve odmerka so mišljene kot vodilo.

Odmerek je priporočljivo zmanjšati bolnikom z očistkom kreatinina < 50 ml/min: Priporočeno je odmerjanje dvakrat na dan.

Očistek kreatinina (ml/min)	Dnevni odmerek
< 50-30	5,5-7,5 Mi.e.
< 30-10	4,5-5,5 Mi.e.
< 10	3,5 Mi.e.

Mi.e. = milijon i.e.

Hemodializa in stalna hemo(dia)filtracija

Kot kaže, se kolistin dializira z običajno hemodializo in s stalno veno-vensko hemo(dia)filtracijo (CVVHF, CVVHDF). Izredno malo je podatkov iz populacijskih farmakokinetičnih študij pri zelo majhnem številu bolnikov na ledvičnem nadomestnem zdravljenju. Trdnih priporočil za odmerjanje ni mogoče dati. V poštev pridejo naslednje sheme.

Hemodializa

Dnevi brez HD: 2,25 Mi.e./dan (2,2–2,3 Mi.e./dan).

Dnevi HD: 3 Mi.e./dan na dneve hemodialize; zdravilo je treba dati po koncu HD.

Priporočeno je odmerjanje dvakrat na dan.

CVVHF/ CVVHDF

Kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Priporočeno je odmerjanje trikrat na dan.

Okvara jeter

Podatkov o bolnikih z okvaro jeter ni. Pri teh bolnikih je treba natrijev kolistimetat uporabljati previdno.

Starejše osebe

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Podatkov v oporo shemi odmerjanja pri pediatričnih bolnikih je zelo malo. Pri izbiri odmerka je treba upoštevati dozorelost ledvic. Odmerek mora temeljiti na pusti telesni masi.

Otroci s telesno maso ≤ 40 kg

75.000–150.000 i.e./kg/dan, razdeljeno na 3 odmerke.

Pri otrocih s telesno maso nad 40 kg pride v poštev uporaba priporočil za odmerjanje pri odraslih.

Pri otrocih s cistično fibrozo je opisana uporaba odmerkov > 150.000 i.e./kg/dan.

Podatkov o uporabi ali velikosti polnilnega odmerka pri kritično bolnih otrocih ni.

Za otroke z okvarjenim delovanjem ledvic ni oblikovanih priporočil za odmerjanje.

Opomba: V povzetek glavnih značilnosti zdravila je treba vključiti naslednja priporočila za intratekalno in intraventrikularno uporabo, ker je trenutno farmacevtska oblika vseh zdravil, vključenih v ta postopek, primerna za takšno pot uporabe (glede na pH, odsotnost konzervansov in antioksidanta ter količino za injiciranje).

Intratekalna in intraventrikularna uporaba

Na podlagi maloštevilnih podatkov je za odrasle priporočen naslednji odmerek:

Intraventrikularna pot uporabe

125.000 i.e./dan

Intratekalno uporabljeni odmerki ne smejo presegati odmerkov, priporočenih za intraventrikularno uporabo.

Za intratekalno in intraventrikularno pot uporabe pri otrocih ni mogoče dati specifičnih priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Zdravilo [Ime zdravila] se daje s počasno intravensko infuzijo v 30 do 60 minutah.

Natrijev kolistimetat v vodni raztopini hidrolizira v zdravilno učinkovino kolistin. Za pripravo odmerka je treba uporabiti strogo aseptičen postopek, še zlasti kadar je potrebno uporabiti več vial (glejte poglavje 6.6).

Preglednica za pretvorbo odmerkov:

V EU je dovoljeno odmerek natrijevega kolistimetata (NKM) predpisovati in uporabiti le izraženega v internacionalnih enotah (i.e.). Označevanje zdravila navaja število i.e. na vialo.

Zaradi različnega izražanja odmerka glede na jakost so se pojavile zmeda in napake pri uporabi zdravila. V ZDA in drugod po svetu odmerek izražajo v miligramih aktivnosti kolistinove baze (mg AKB).

Naslednja preglednica za pretvorbo je informativna in vrednosti je treba obravnavati kot nominalne in le približne.

Preglednica za pretvorbo NKM

Jakost		≈ masa NKM (mg)*
i.e.	≈ mg AKB	
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 jakost snovi zdravila = 12.500 i.e./mg

Poglavje 4.3 Kontraindikacije

Opomba: Če je navedena kakšna kontraindikacija pri miasteniji gravis, jo je treba odstraniti in nadomestiti z opozorilom v poglavju 4.4, kot je navedeno spodaj.

Poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opomba: Besedilo tega poglavja je treba revidirati v povzetkih glavnih značilnosti vseh zdravil za intravensko uporabo NKM/kolistina, da bodo obsegala naslednja opozorila:

Kadar koli je mogoče, naj bi intravenski natrijev kolistimetat uporabili skupaj z drugim protibakterijskim zdravilom, upoštevaje preostale občutljivosti patogena/patogenov, zaradi katerih je potrebno zdravljenje. Opisan je pojav odpornosti proti intravenskemu kolistinu, zlasti če je bil uporabljen kot monoterapija, zato pride v poštev tudi sočasna uporaba z drugim protibakterijskim zdravilom, da bi preprečili pojav odpornosti.

Kliničnih podatkov o učinkovitosti in varnosti intravenskega natrijevega kolistimetata je malo. Priporočeni odmerki v vseh podpopulacijah prav tako temeljijo na maloštevilnih podatkih (kliničnih in farmakokinetičnih/farmakodinamičnih). Še zlasti malo je podatkov o varnosti velikih odmerkov (> 6 Mi.e./dan), uporabi polnilnega odmerka in o posebnih populacijah (bolniki z okvaro ledvic in pediatrična populacija). Natrijev kolistimetat se sme uporabiti le, če drugi, pogosteje predpisovani antibiotiki niso učinkoviti ali niso primerni.

Vsem bolnikom je treba delovanje ledvic kontrolirati na začetku zdravljenja in redno med zdravljenjem. Odmerek natrijevega kolistimetata je treba prilagoditi očistku kreatinina (glejte poglavje 4.2). Hipovolemični bolniki in bolniki, ki dobivajo druga potencialno nefrotoksična zdravila, imajo večje tveganje za nefrotoksičnost kolistina (glejte poglavji 4.5 in 4.8). V nekaterih študijah je bilo opisano, da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnim odmerkom in trajanjem zdravljenja. Koristi dolgotrajnega zdravljenja je treba pretehtati glede na možno večje tveganje nefrotoksičnosti.

Pri dojenčkih, mlajših od 1 let, je treba natrijev kolistimetat uporabljati previdno, ker delovanje ledvic v tej starostni skupini še ni povsem dozorelo. Poleg tega ni znan vpliv nezrele ledvične in presnovne funkcije na pretvorbo natrijevega kolistimetata v kolistin.

V primeru alergijske reakcije je treba zdravljenje z natrijevim kolistimetatom prekiniti in ustrezno ukrepati.

Opisano je, da visoka koncentracija natrijevega kolistimetata v serumu, ki je lahko posledica prevelikega odmerjanja ali uporabe nezmanjšanega odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic, povzroči nevrotoksične učinke, npr. parestezije obraza, šibkost mišic, vrtoglavico, nejasen govor, vazomotorično nestabilnost, motnje vida, zmedenost, psihozo in apnejo. Bolnika je treba kontrolirati glede perioralnih parestezij in parestezij v okončinah, ki so znak prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.9).

Znano je, da natrijev kolistimetat zmanjša pre-sinaptično sproščanje acetilholina na živčno-mišičnem stiku, zato ga je treba pri bolnikih z miastenijo gravis uporabljati le skrajno previdno in le če je nujno.

Po intramuskularni uporabi natrijevega kolistimetata je bil opisan zastoj dihanja. Okvarjeno delovanje ledvic poveča možnost za apnejo in živčno-mišično blokado po uporabi natrijevega kolistimetata.

Pri bolnikih s porfirijo je treba natrijev kolistimetat uporabljati skrajno previdno.

Z antibiotiki povezani kolitis in psevdomembranski kolitis sta opisana pri skoraj vseh protibakterijskih zdravilih in se lahko pojavita tudi z natrijevim kolistimetatom. Segata lahko od blagih do smrtno nevarnih oblik. Na to diagnozo treba pomisliti pri vsakem bolniku, ki se mu med uporabo natrijevega kolistimetata ali po njej pojavi driska (glejte poglavje 4.8). Prenehati je treba uporabljati to zdravilo in uvesti je treba specifično zdravljenje proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Opomba: Če je v povzetek glavnih značilnosti vašega zdravila vključena intratekalna uporaba, je treba vključiti tudi naslednje:

Intravensko uporabljeni natrijev kolistimetat ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado v klinično pomembni meri. Intratekalna ali intraventricularna uporaba natrijevega kolistimetata pri zdravljenju meningitisa ni sistematično raziskana v kliničnih preskušanjih in jo podpirajo le poročila o posameznih primerih. Podatkov v podporo odmerjanju je zelo malo. Najpogosteje opažen neželen učinek uporabe NKM v osrednjem živčevju je bil aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8).

Poglavje 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Opomba: Besedilo tega poglavja je treba revidirati v povzetkih glavnih značilnosti vseh zdravil za intravensko uporabo NKM/kolistina, da bodo obsegala naslednje navedbe:

Natrijev kolistimetat je treba zelo previdno uporabljati sočasno z drugimi potencialno nefrotoksičnimi ali nevrotoksičnimi zdravili.

Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe z drugimi oblikami natrijevega kolistimetata, ker je izkušenj glede tega malo in obstaja možnost aditivne toksičnosti.

Študij medsebojnega delovanja *in vivo* niso izvedli. Mehanizem pretvorbe natrijevega kolistimetata v zdravilno učinkovino kolistin ni razjasnjen. Prav tako ni znan mehanizem očistka kolistina, vključno z dogajanjem v ledvicah. Natrijev kolistimetat v študijah *in vitro* na človeških hepatocitih ni induciral aktivnosti nobenega od testiranih encimov P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 3A4/5).

Možno medsebojno delovanje z zdravili je treba upoštevati, če je zdravilo [Ime zdravila] uporabljeno sočasno z zdravili, ki zavirajo ali inducirajo encime, vpletene v presnovo zdravil, ali z zdravili, ki so substrati ledvičnih prenašalnih mehanizmov.

Kolistin vpliva na sproščanje acetilholina. Zato je treba pri bolnikih, ki dobivajo natrijev kolistimetat, nedepolarizirajoče mišične relaksante uporabljati previdno, ker se njihovi učinki lahko podaljšajo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z miastenijo gravis je potrebna previdnost v primeru sočasnega zdravljenja z natrijevim kolistimetatom in makrolidi, kot sta azitromicin in klaritromicin, ali fluorokinoloni, kot sta norfloksacin in ciprofloksacin (glejte poglavje 4.4).

Poglavje 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Opomba: Besedilo tega poglavja je treba revidirati v povzetkih glavnih značilnosti vseh zdravil za intravensko uporabo NKM/kolistina, da bodo obsegala naslednje navedbe:

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, druge protimikrobne učinkovine, polimiksini.

Oznaka ATC: J01XB01

Mehanizem delovanja

Kolistin je ciklični polipeptidni antibiotik iz skupine polimiksinov. Polimiksini delujejo tako, da poškodujejo celično membrano; posledični fiziološki učinki so za bakterijo smrtni. Polimiksini so selektivni za aerobne gramnegativne bakterije, ki imajo hidrofobno zunanjo membrano.

Odpornost (rezistenca)

Značilnost odpornih bakterij je sprememba fosfatnih skupin lipopolisaharidov, tako da jih nadomestita etanolamin ali aminoarabinoza. Naravno odporne gramnegativne bakterije, na primer *Proteus mirabilis* in *Burkholderia cepacia*, imajo lipidni fosfat v celoti nadomeščen z etanolaminom ali aminoarabinozo.

Pričakovana je navzkrižna odpornost med kolistinom (polimiksin E) in polimiksinom B. Mehanizem delovanja polimiksinov se razlikuje od drugih protibakterijskih zdravil, zato ni pričakovati, da bi odpornost proti kolistinu in polimiksinu, ki je zgolj posledica omenjenega mehanizma, povzročila tudi odpornost proti drugim vrstam zdravil.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Opisano je, da imajo polimiksini od koncentracije odvisen baktericiden učinek na občutljive bakterije. Za fAUC/MIC velja, da korelirata s klinično učinkovitostjo.

Mejne vrednosti po EUCAST

	Občutljive (O)	Rezistentne (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	$O \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$O \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp	$O \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$

^a Mejne vrednosti veljajo za odmerjanje 2-3 Mi.e. x 3. Potreben je lahko polnilni odmerek (9 Mi.e.).

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Na splošno občutljive vrste
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (prej <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inherentno odporni organizmi
<i>Burkholderia cepacia</i> in sorodne vrste
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

Poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Opomba: Besedilo tega poglavja je treba revidirati v povzetkih glavnih značilnosti vseh zdravil za intravensko uporabo NKM/kolistina, da bodo obsegala naslednje navedbe:

Informacij o farmakokinetiki natrijevega kolistimetata (NKM) in kolistina je malo. Kot kaže, se farmakokinetika pri kritično bolnih bolnikih razlikuje od tiste pri bolnikih z manj hudimi fiziološkimi motnjami in od tiste pri zdravih prostovoljcih. Naslednji podatki temeljijo na študijah z uporabo HLPC za določanje koncentracije NKM/kolistina v plazmi.

Po infundiranju natrijevega kolistimetata se neaktivno predzdravilo pretvori v aktivni kolistin. Največja koncentracija kolistina v plazmi se pri kritično bolnih bolnikih pojavi z zamudo do 7 ur po uporabi natrijevega kolistimetata.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve kolistina je pri zdravih osebah majhen in približno ustreza zunajcelični tekočini. Volumen porazdelitve je pri kritično bolnih bolnikih pomembno večji. Vezava na beljakovine je zmerna in se pri višjih koncentracijah zmanjša. Če meninge niso vnete, je prodiranje v cerebrospinalno tekočino minimalno, v primeru vnetja mening pa se poveča.

V klinično pomembnem razponu odmerkov imata tako NKM kot kolistin linearno farmakokinetiko.

Izločanje

Ocenjujejo, da se pri zdravih osebah približno 30 % natrijevega kolistimetata pretvori v kolistin. Očistek je

odvisen od očistka kreatinina in z zmanjševanjem delovanja ledvic se večji delež NKM pretvori v kolistin. Pri bolnikih z zelo slabim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) lahko pretvorba doseže kar 60 do 70 %. NKM se izloča predvsem skozi ledvice z glomerularno filtracijo. Pri zdravih osebah se od 60 do 70 % NKM izloči nespremenjenega v urinu v 24 urah.

Izločanje aktivnega kolistina ni popolnoma opredeljeno. Kolistin se v veliki meri reabsorbira v ledvičnih tubulih in se lahko odstrani neledvično ali se presnovi v ledvicah (s posledičnim možnim kopičenjem v ledvicah). Očistek kolistina se pri okvari ledvic zmanjša, morda zaradi povečane pretvorbe v NKM.

Razpolovni čas kolistina pri zdravih osebah je približno 3 ure in pri osebah s cistično fibrozo približno 4 ure, celotni očistek pa je približno 3 l/uro. Opisano je, da se pri kritično bolnih bolnikih razpolovni čas podaljša na približno 9 do 18 ur.

Navodilo za uporabo

1. Kaj je zdravilo [Ime zdravila] in za kaj ga uporabljamo

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo morate spremeniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali izbrisanjem besedila) tako, da bo odražalo spodnje formulacije:

Zdravilo [Ime zdravila] se daje v injekciji za zdravljenje nekaterih vrst resnih okužb, ki jih povzročajo določene bakterije. Zdravilo [Ime zdravila] se uporablja, kadar drugi antibiotiki niso primerni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> zdravilo [Ime zdravila]

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo morate spremeniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali izbrisanjem besedila) tako, da bo odražalo spodnje formulacije. Če je navedena kakšna kontraindikacija pri miasteniji gravis, jo je treba odstraniti in nadomestiti z opozorilom, kot je navedeno spodaj.

Ne <jemljite> <uporabljajte> zdravila [Ime zdravila]

- Če ste alergični (preobčutljivi) na natrijev kolistimetat, kolistin ali druge polimiksine.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila [Ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če imate ali ste imeli težave z ledvicami.
- če imate miastenijo gravis.
- če imate porfirijo.

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih je treba zdravilo [Ime zdravila] uporabljati posebej previdno, ker njihove ledvice še niso povsem razvite.

Druga zdravila in zdravilo [Ime zdravila]

- zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic. Jemanje takšnih zdravil hkrati z zdravilom [Ime zdravila] lahko poveča tveganje za okvaro ledvic.
- zdravila, ki lahko vplivajo na živčevje. Jemanje takšnih zdravil hkrati z zdravilom [Ime zdravila] lahko poveča tveganje za neželene učinke na živčevju.
- zdravila, imenovana mišični relaksanti, ki se pogosto uporabljajo med splošno anestezijo. Zdravilo [Ime zdravila] lahko poveča učinke teh zdravil. Če boste dobili splošno anestezijo, morate anesteziologa obvestiti, da jemljete zdravilo [Ime zdravila].

Če imate miastenijo gravis in jemljete tudi druge antibiotike, imenovane makrolidi (na primer azitromicin, klaritromicin ali eritromicin), ali antibiotike, imenovane fluorokinoloni (na primer ofloksacin, norfloksacin ali ciprofloksacin), uporaba zdravila [Ime zdravila] dodatno poveča tveganje za šibkost mišic in težave z dihanjem.

Če dobite zdravilo [Ime zdravila] v infuziji in hkrati tudi v inhalaciji, to lahko poveča tveganje za neželene učinke.

3. Kako <jemati><uporabljati> zdravilo [Ime zdravila]

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo morate spremeniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali izbrisanjem besedila) tako, da bo odražalo spodnje formulacije. Prikaz odmerjanja v preglednici lahko velja za sprejemljivega.

Zdravilo [Ime zdravila] vam bo dal zdravnik z infuzijo v veno; infundiranje bo trajalo od 30 do 60 minut.

Običajen dnevni odmerek za odrasle je 9 milijonov enot, razdeljen na dva ali tri odmerke. Če ste zelo bolni, boste dobili večji odmerek 9 milijonov enot enkrat na začetku zdravljenja.

V nekaterih primerih se zdravnik lahko odloči za uporabo večjega dnevnega odmerka, do 12 milijonov enot.

Običajen dnevni odmerek za otroke, ki tehtajo do 40 kg, je 75.000 do 150.000 enot na kilogram telesne mase, razdeljen v tri odmerke.

Večje odmerke so občasno uporabljali pri cistični fibrozi.

Otroci in tisti odrasli, ki imajo težave z ledvicami (vključno z bolniki na dializi), po navadi dobijo manjše odmerke.

Zdravnik vam bo med zdravljenjem z zdravilom [Ime zdravila] redno kontroliral delovanje ledvic.

Spremembe, dogovorjene s CHMP za informacije o zdravilih za raztopino za inhaliranje ali za nebulizacijo, ki vsebujejo NKM

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

Opomba: Besedilo v tem poglavju je treba nadomestiti z naslednjim besedilom:

Poglavje 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo [Ime zdravila] je indicirano za obvladanje kroničnih pljučnih okužb, ki jih povzroča *Pseudomonas aeruginosa*, pri odraslih in pediatričnih bolnikih s cistično fibrozo (glejte poglavje 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

Poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Opomba: Besedilo v tem poglavju je treba nadomestiti z naslednjim besedilom:

Priporočljivo je, da uporaba natrijevega kolistimetata (NKM) poteka pod nadzorom zdravnikov, ki imajo ustrezne izkušnje z njegovo uporabo.

Odmerjanje

Odmerjanje je mogoče prilagoditi glede na izrazitost bolezni in klinični odziv.

Priporočeni razpon odmerkov:

Inhalacijska uporaba

Odrasli, mladostniki in otroci, stari ≥ 2 leti

1–2 Mi.e. dva- do trikrat na dan (največ 6 Mi.e./dan)

Otroci, mlajši od 2 let

0,5–1 Mi.e. dvakrat na dan (največ 2 Mi.e./dan)

Upoštevati je treba relevantne klinične smernice o shemah zdravljenja, vključno s trajanjem zdravljenja, periodičnostjo in sočasno uporabo drugih proti bakterijskih zdravil.

Starejše osebe

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Okvara ledvic

Prilagoditev odmerka ni potrebna, priporočljiva pa je previdnost pri bolnikih z okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Prilagoditev odmerka ni potrebna.

Način uporabe

Za inhalacijsko uporabo.

[Vključite lahko informacije o primernem nebulizatorju/nebulizatorjih in njihovih izhodnih karakteristikah]

Natrijev kolistimetat v vodni raztopini hidrolizira v zdravilno učinkovino kolistin.

Za posebne previdnostne ukrepe pri odstranjevanju in ravnanju s pripravljenimi raztopinami glejte poglavje 6.6.

V primeru uporabe drugih zdravil je treba ta zdravila vzeti v zaporedju, ki ga svetuje zdravnik.

Preglednica za pretvorbo odmerkov:

V EU je dovoljeno odmerek natrijevega kolistimetata (NKM) predpisovati in uporabiti le izraženega v internacionalnih enotah (i.e.). Označevanje zdravila navaja število i.e. na vialo.

Zaradi različnega izražanja odmerka glede na jakost so se pojavile zmeda in napake pri uporabi zdravila. V ZDA in drugod po svetu odmerek izražajo v miligramih aktivnosti kolistinove baze (mg AKB).

Naslednja preglednica za pretvorbo je informativna in vrednosti je treba obravnavati kot nominalne in le približne.

Preglednica za pretvorbo NKM

Jakost		≈ masa NKM (mg)*
i.e.	≈ mg AKB	
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 jakost snovi zdravila = 12.500 i.e./mg

Navodilo za uporabo

1. Kaj je zdravilo [Ime zdravila] in za kaj ga uporabljamo

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo morate spremeniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali izbrisanjem besedila) tako, da bo odražalo spodnje formulacije:

Zdravilo [Ime zdravila] se daje v inhalaciji za zdravljenje kroničnih pljučnih okužb pri bolnikih s cistično fibrozo. Zdravilo [Ime zdravila] se uporablja, če te okužbe povzročajo posebne bakterije, imenovane *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Kaj morate vedeti, preden boste <vzeli> <uporabili> [Ime zdravila]

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo morate spremeniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali izbrisanjem besedila) tako, da bo odražalo spodnje formulacije. Če je navedena kakšna kontraindikacija pri miasteniji gravis, jo je treba odstraniti in nadomestiti z opozorilom, kot je navedeno spodaj.

Ne <jemljite> <uporabljajte> zdravila [Ime zdravila]

- Če ste alergični (preobčutljivi) na natrijev kolistimetat, kolistin ali druge polimiksine.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo zdravila [Ime zdravila] se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro

- če imate ali ste imeli težave z ledvicami.
- če imate miastenijo gravis.
- če imate porfirijo.
- če imate astmo.

Pri nedonošenčkih in novorojenčkih je treba zdravilo [Ime zdravila] uporabljati posebej previdno, ker njihove ledvice še niso povsem razvite.

Druga zdravila in zdravilo [Ime zdravila]

- zdravila, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic. Jemanje takšnih zdravil hkrati z zdravilom [Ime zdravila] lahko poveča tveganje za okvaro ledvic.
- zdravila, ki lahko vplivajo na živčevje. Jemanje takšnih zdravil hkrati z zdravilom [Ime zdravila] lahko poveča tveganje za neželene učinke na živčevju.
- zdravila, imenovana mišični relaksanti, ki se pogosto uporabljajo med splošno anestezijo. Zdravilo [Ime zdravila] lahko poveča učinke teh zdravil. Če boste dobili splošno anestezijo, morate anesteziologa obvestiti, da jemljete zdravilo [Ime zdravila].

Če imate miastenijo gravis in jemljete tudi druge antibiotike, imenovane makrolidi (na primer azitromicin, klaritromicin ali eritromicin), ali antibiotike, imenovane fluorokinoloni (na primer ofloksacin, norfloksacin ali ciprofloksacin), uporaba zdravila [Ime zdravila] dodatno poveča tveganje za šibkost mišic in težave z dihanjem.

Če dobite zdravilo [Ime zdravila] v infuziji in hkrati tudi v inhalaciji, to lahko poveča tveganje za neželene učinke.

3. Kako <jemati><uporabljati> zdravilo [Ime zdravila]

Opomba: Obstoječe navodilo za uporabo morate spremeniti (z vstavljanjem, nadomeščanjem ali izbrisanjem besedila) tako, da bo odražalo spodnje formulacije. Prikaz odmerjanja v preglednici lahko velja za sprejemljivega.

Običajen odmerek za odrasle, mladostnike in otroke, stare 2 leti ali več, je 1 do 2 milijona enot dva- do trikrat na dan (največ 6 milijonov enot na dan).

Običajen odmerek za otroke, mlajše od 2 let, je 0,5 do 1 milijona enot dvakrat na dan (največ 2 milijona enot na dan).

Zdravnik lahko prilagodi odmerek glede na vaše okoliščine. Če uporabljate tudi druga inhalirana zdravila, vam bo zdravnik povedal, v kakšnem zaporedju jih uporabite.