

1. LEGEMIDLETS NAVN

Promixin, 1 million internasjonale enheter (IE) pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 million internasjonale enheter (IE) som omtrent tilsvarer 80 mg kolistimetatnatrium.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning
Pulveret er hvitt til off white

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Promixin er indisert hos voksne og barn, inkludert nyfødte, i behandlingen av alvorlige infeksjoner som skyldes utvalgte aerobe gram-negative patogener hos pasienter med begrensede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler bør følges.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen som skal administreres og behandlingsvarighet bør avhenge av alvorlighetsgraden av infeksjonen samt klinisk respons. Terapeutiske retningslinjer bør også følges.

Dosen uttrykkes i internasjonale enheter (IE) for kolistimetatnatrium. En konverteringstabell fra kolistimetatnatrium i IE til mg av kolistimetatnatrium så vel som til mg av «kolistin base activity» (CBA) er inkludert til slutt i dette pkt.et.

Dosering

Følgende doseanbefalinger er basert på begrensede befolknings-farmakokinetiske data fra kritisk syke pasienter (se pkt. 4.4):

Voksne og ungdom

Vedlikeholdsdose 9 mIE/dag i 2-3 delte doser.

Kritisk syke pasienter bør gis en ladningsdose på 9 mIE.

Det mest passende tidsintervallet fram til første vedlikeholdsdose er ikke blitt fastslått.

Modeller antyder at ladnings- og vedlikeholdsdoser opptil 12 mIE kan være påkrevet hos pasienter med god nyrefunksjon i noen tilfeller. Den kliniske erfaringen med slike doser er imidlertid svært begrenset, og sikkerhet er ikke fastslått.

Ladningsdosen gjelder pasienter med normal og nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter som får nyreerstatningsterapi.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejusteringer ved nedsatt nyrefunksjon er nødvendig, men tilgjengelige farmakokinetiske data for pasienter med nedsatt nyrefunksjon er svært begrensede.

Følgende dosejusteringer er foreslått som veiledende.

Dosereduksjoner er anbefalt for pasienter med kreatininclearance <50 ml/min:
Dosering to ganger daglig er anbefalt.

Kreatininclearance (ml/min)	Daglig dose
<50-30	5,5-7,5 mIE
<30-10	4,5-5,5 mIE
<10	3,5 mIE

mIE = millioner IE

Hemodialyse og kontinuerlig hemodiafiltrasjon:

Kolistin synes å være dialyserbart gjennom konvensjonell hemodialyse og kontinuerlig venovenøs hemodiafiltrasjon (CVVHF, CVVHDF). Det foreligger svært begrensede data fra befolkningsfarmakokinetiske studier fra et svært lite antall pasienter som får nyreerstatningsterapi. Klare doseanbefalinger kan ikke gis. Følgende regimer kan vurderes.

Hemodialyse:

Dager uten hemodialyse: 2,25 mIE/dag (2,2-2,3 mIE/dag).

Dager med hemodialyse: 3 mIE/dag på dager med hemodialyse, gis etter dialysen.

Dosering to ganger daglig er anbefalt.

CVVHF/CVVHDF:

Som hos pasienter med normal nyrefunksjon. Dosering tre ganger daglig er anbefalt.

Nedsatt leverfunksjon

Det foreligger ingen data fra pasienter med nedsatt leverfunksjon. Forsiktighet bør utvises ved administrering av kolistimetatnatrium til disse pasientene.

Eldre personer

Dosejusteringer hos eldre pasienter med normal nyrefunksjon er ikke antatt nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Data som støtter doseregimer hos pediatriske pasienter er svært begrensede. Nyrenes modenhet bør tas i betraktning ved valg av dose. Dosen bør baseres på mager kroppsvekt.

Barn $\leq$ 40 kg: 75 000-150 000 IE/kg/dag delt inn i 3 doser.

Hos barn med kroppsvekt over 40 kg bør bruk av doseanbefalinger for voksne vurderes.

Bruk av doser >150 000 IE/kg/dag er blitt rapportert hos barn med cystisk fibrose.

Det foreligger ingen data om bruk av eller størrelsen på en ladningsdose for kritisk syke barn.

Doseanbefalinger for barn med nedsatt nyrefunksjon er ikke blitt fastslått.

Intratekal og intraventrikulær administrering

Følgende dose anbefales for voksne, basert på begrensede data:

Intraventrikulær vei: 125 000 IE/dag.

Intratekalt administrerte doser bør ikke overstige dosene som er anbefalt for intraventrikulær bruk.

Spesifikke doseringsanbefalinger for intratekale og intraventrikulære administreringsveier hos barn kan ikke gis.

Administrasjonsmåte

Promixin administreres intravenøst som langsom infusjon over 30 – 60 minutter.

Det administrerte volumet ved intratekal eller intraventrikulær bruk skal ikke overstige 1 ml.

Pasienter med tilpasset fullstendig implanterbart utstyr for venøs tilgang (TIVAD) kan tåle injeksjon av inntil 2 mIE i 10 ml gitt over minst 5 minutter.

Kolistimetatnatrium gjennomgår hydrolyse til den aktive substansen kolistin i vandig oppløsning. Ved dosetilberedning, særlig der det er behov for en kombinasjon av flere hetteglass, må tilberedning av den nødvendige dosen foregå med streng aseptisk teknikk (se pkt. 6.6).

Konverteringstabell for doser:

Innen EU må dosen av kolistimetatnatrium kun foreskrives og administreres i internasjonale enheter (IE). Etiketten angir antall IE per hetteglass.

Forvirring og feilmedisinering har forekommet på grunn av ulike uttrykk for doser når det gjelder potens. I USA og andre deler av verden, er dosen uttrykt i milligram av «kolistin base activity» (mg CBA).

Følgende konverteringstabell er laget for informasjon, og verdiene bør kun vurderes som nominelle og omtrentlige.

Konverteringstabell for kolistimetatnatrium

Potens		≈ masse av kolistimetatnatrium (mg)*
IE	≈ 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

* Nominell potens for legemiddelet = 12 500 IE/mg

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet kolistimetatnatrium eller andre polymyxiner.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Samtidig administrasjon av intravenøs kolistimetatnatrium med et annet antibakterielt middel bør vurderes når dette er mulig, ved å ta i betraktning patogenets(enes) resterende mottakelighet under behandling. Da en utvikling av resistens overfor intravenøst kolistin er blitt rapportert, særlig når det brukes som monoterapi, bør samtidig administrasjon med andre antibakterielle midler også vurderes for å unngå utvikling av resistens.

Det foreligger begrensede, kliniske data om effekten av og sikkerheten ved intravenøs kolistimetatnatrium. Anbefalte doser for alle subpopulasjoner er likeledes basert på begrensede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Det foreligger særlig begrensede data om bruk av høye doser (>6 mIE/dag) og bruk av støtdose, og om særskilte populasjoner (pasienter med nedsatt nyrefunksjon og den pediatriske populasjonen). Kolistimetatnatrium bør kun tas i bruk når andre, mer vanlig foreskrevne typer antibiotika ikke er effektive eller ikke passende.

Overvåking av nedsatt nyrefunksjon bør gjennomføres ved starten av behandlingen og regelmessig i løpet av behandlingen hos alle pasienter. Dosen av kolistimetatnatrium bør justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Pasienter som er hypovolemiske eller pasienter som får andre, potensielt nefrotoksiske legemidler har økt risiko for nefrotoksisitet fra kolistin (se pkt. 4.5 og 4.8). Nefrotoksisitet er blitt knyttet til kumulativ dose og behandlingsvarighet i noen studier. Fordelene ved langvarig behandling bør veies opp mot en eventuell økt risiko for nyretoksisitet.

Forsiktighet anbefales ved administrering av kolistimetatnatrium til spedbarn <1 år, da nyrefunksjonen ikke er fullt utviklet hos denne aldersgruppen. Videre er ikke effekten av omdannelsen av kolistimetatnatrium til kolistin på utviklet nyre- og metabolsk funksjon kjent.

Ved allergisk reaksjon må behandling med kolistimetatnatrium avvikles og hensiktsmessige tiltak iverksettes.

Høye serumkonsentrasjoner av kolistimetatnatrium, som kan knyttes til overdosering eller svikt i å redusere doseringen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, har blitt vist å kunne føre til nevrotoksiske effekter som ansiktsparestesi, muskelsvakheter, vertigo, sløret tale, vasomotorisk instabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apné. Det bør overvåkes for perioral parestesi og parestesi i ekstremitetene, som er tegn på overdose (se pkt. 4.9).

Kolistimetatnatrium kan redusere den presynaptiske frigivelsen av acetylkolin ved den nevromuskulære endeplaten, og bør brukes med den største forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis, og bare der det er tydelig nødvendig.

Intramuskulær administrasjon av kolistimetatnatrium kan føre til respirasjonsstans. Nedsatt nyrefunksjon øker muligheten for apné og nevromuskulær blokkade etter administrasjon av kolistimetatnatrium.

Kolistimetatnatrium bør brukes med ekstrem forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Antibiotika-assosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er blitt påvist i tilknytning til nesten alle antibakterielle midler og kan oppstå ved kolistimetatnatrium. De kan variere fra mild til livstruende i alvorlighetsgrad. Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler diaré under eller etter bruk av kolistimetatnatrium (se pkt. 4.8). Avvikling av terapi og administrering av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikken, skal ikke gis.

Intravenøs kolistimetatnatrium krysser ikke blod-hjerne-barrieren i klinisk relevant grad. Bruk av intratekal eller intraventrikulær administrasjon av kolistimetatnatrium i behandlingen av hjernehinnebetennelse er ikke blitt undersøkt systematisk i kliniske studier og er kun støttet av tilfellestudier. Data som støtter doseringen er svært begrensede. Den hyppigst observerte uønskede bivirkningen av kolistimetatnatrium-administrasjon er aseptisk meningitt (se pkt. 4.8).

Det er rapportert få tilfeller av pseudo-Bartters syndrom hos barn og voksne ved bruk av intravenøs bruk av kolistimetatnatrium. Monitorering av elektrolytter i serum bør startes ved mistenkte tilfeller og egnet behandling bør gjennomføres. For å normalisere elektrolyttforstyrrelsen kan det være nødvendig å seponere kolistimetatnatrium.

Natrium

Dette legemidlet inneholder opptil 6,4 mg natrium per hetteglass, som tilsvarer mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av intravenøs kolistimetatnatrium med andre potensielle nefrotoksiske eller nevrotoksiske legemidler bør gjennomføres med største forsiktighet.

Forsiktighet bør utvises ved samtidig bruk med andre formuleringer av kolistimetatnatrium, da det fins lite erfaring og det foreligger en mulighet for summativ toksisitet.

Det er ikke blitt utført *in vivo* interaksjonsstudier. Mekanismen for omdannelse av kolistimetatnatrium til den aktive substansen, kolistin, er ikke blitt beskrevet. Mekanismen for kolistinclearance, inkludert renal håndtering, er likeledes ukjent. Kolistimetatnatrium eller kolistin induserte ikke aktiviteten til noen P 450 (CYP) enzymer testet (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4/5) i *in vitro*-studier i humane hepatocytter.

Muligheten for legemiddelinteraksjoner bør gis oppmerksomhet når Promixin blir administrert samtidig med legemidler som kan hemme eller indusere enzymer som deltar i metabolisme av legemidler, eller med legemidler som kan være substrater for transportmekanismer i nyren.

På grunn av effekten av kolistin på frigivelsen av acetylkolin, bør ikke-depolariserende muskelavslappende midler brukes med forsiktighet hos pasienter som får kolistimetatnatrium, da effekten av disse kan bli forlenget (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium og makrolider som azitromycin og klaritromycin eller fluorokinoloner som norfloxacin og ciprofloxacin bør foretas med forsiktighet hos pasienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

Det foreligger ingen data fra effektene av kolistimetatnatrium på human fertilitet. Studier på dyr med kolistimetat indikerer ikke bivirkninger på fertilitet (se pkt. 5.3).

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av kolistimetatnatrium hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3). Det er imidlertid evidens for at kolistimetatnatrium går over i placenta, og dermed er det potensial for fostertoksisitet dersom legemidlet administreres under svangerskap. Derfor bør Promixin kun gis under graviditet hvis nytten for moren oppveier en mulig risiko for fosteret.

Amming

Kolistimetatnatrium/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Promixin skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Nevrotoksisitet, kjennetegnet ved svimmelhet, forvirring eller synsforstyrrelser, er rapportert etter parenteral administrasjon av kolistimetatnatrium. Hvis disse effektene oppstår bør pasienten advares mot å kjøre og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene er nedsatt nyrefunksjon, og mer sjelden nyresvikt, vanligvis etter bruk av høyere doser enn anbefalt hos pasienter med normal nyrefunksjon, ved manglende dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller ved samtidig bruk av andre nyretoksiske antibiotika. Effekten er vanligvis reversibel ved seponering av behandling, men i sjeldne tilfeller kan intervensjon (nyreerstatningbehandling) være nødvendig.

Høye serumkonsentrasjoner av kolistimetatnatrium, som kan være forbundet med overdosering eller manglende dosereduksjon hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, er rapportert å medføre nevrotoksiske effekter som ansiktsparestesi, muskelsvakhet, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apné. Samtidig bruk av ikke-depolariserende muskelrelaksantia eller antibiotika med tilsvarende nevrotoksiske effekter kan også medføre nevrotoksisitet. Dosereduksjon av kolistimetatnatrium kan lindre symptomer.

Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett og angioødem forekommer. Dersom det oppstår slike reaksjoner, bør behandling med kolistimetatnatrium seponeres.

Bivirkningene er presentert nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvens er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Kroppssystem	Frekvens	Rapportert bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner som hudutslett og angioødem
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Nevrotoksisitet, som ansikts-, munn- og perioral parestesi, hodepine og muskelsvakhet
	Ikke kjent	Svimmelhet Ataksi
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Kløe

Kroppssystem	Frekvens	Rapportert bivirkninger
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært vanlige	Nedsatt nyrefunksjon vist som økt blodkreatinin og/eller -urea og/eller redusert kreatininclearance i nyrer
	Sjeldne	Nyresvikt
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Pseudo-Bartters syndrom*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Ikke kjent	Reaksjon på injeksjonsstedet

* Se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdosering kan medføre nyreinsuffisiens, nyresvikt, apné, muskelsvakhet, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring og psykose.

Det foreligger intet antidot.

Behandling av overdosering er støttebehandling og tiltak for å øke clearance av kolistimetatnatrium, som å indusere osmotisk diurese med mannitol, peritonealdialyse eller langvarig hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antibakterielle midler til systemisk bruk, andre antibakterielle midler, polymyksiner, ATC-kode: J01X B01

Generelle egenskaper

Virkningsmekanisme

Kolistin er et sykklisk, antibakterielt polypeptid som tilhører polymyksen-gruppen. Polymyksiner ødelegger cellemembranen og de påfølgende fysiologiske effekter er dødelige for bakterien. Polymyksiner er selektive for gramnegative bakterier som har en hydrofob yttermembran.

Resistens

Resistente bakterier er karakterisert ved modifisering av fosfatgrupper i lipopolysakkarider, som blir erstattet med etanolamin eller aminoarabinose. Naturlig resistente gramnegative bakterier, for

eksempel *Proteus mirabilis* og *Burkholderia cepacia*, viser fullstendig substitusjon av lipidfosfat med etanolamin eller aminoarabinose.

Kryssresistens mellom kolistin (polymyxin E) og polymyxin B forventes. Siden virkningsmekanismen til polymyksiner er forskjellig fra virkningsmekanismen til andre antibakterielle midler, vil ikke resistensen overfor kolistin og polymyxin ved ovennevnte mekanisme alene forventes å resultere i resistens overfor andre legemiddelklasser.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Polymyksiner kan ha en konsentrasjonsavhengig bakteriedrepende effekt på mottakelige bakterier. fAUC/ MIC antas å være korrelert med klinisk effekt.

EUCAST- terskelverdier

	Følsom (S)	Resistent (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 Terskelverdier gjelder for dosering på 2-3 mIE x 3. Ladningsdose (9 mIE) kan være nødvendig.

Følsomhet

Prevalens av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for valgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Når det synes nødvendig, bør det søke ekspertråd når lokal resistens er av slik art at det reises tvil om nytten av legemiddelet, i det minste ved enkelte typer infeksjoner.

Arter som vanligvis er følsomme

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Arter hvor akkvirert resistens kan være et problem

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (tidligere *Alcaligenes xylosoxidans*)

Organismer med iboende resistens

Burkholderia cepacia og relaterte arter

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Informasjon om farmakokinetikken til kolistimetatnatrium og kolistin er begrenset. Det fins indikasjoner på at farmakokinetikken hos kritisk syke pasienter avviker fra den hos pasienter med mindre alvorlig fysiologisk ubalanse og fra den hos friske frivillige. Følgende data er basert på studier der HPLC er brukt for å fastsette plasmakonsentrasjoner av kolistimetatnatrium/kolistin.

Absorpsjon

Absorpsjon av kolistimetatnatrium fra mage/tarm-kanalen oppstår ikke i noe vesentlig omfang hos normale individer.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet for kolistin hos friske individer er lite og korresponderer omtrentlig med ekstracellulær væske (ECF). Distribusjonsvolumet er betydelig forstørret hos kritisk syke individer. Proteinbindingen er moderat og reduseres ved høyere konsentrasjoner. Ved fravær av meningeal betennelse er penetrering inn til den cerebrospinale væsken (CSF) minimal, men den øker ved tilstedeværelse av meningeal betennelse.

Både kolistimetatnatrium og kolistin viser lineær PK innen det klinisk relevante doseområdet.

Biotransformasjon

Etter infusjon av kolistimetatnatrium blir det inaktive prodruget omdannet til aktivt kolistin. Maksimale plasmakonsentrasjoner av kolistin er blitt vist å inntreffe med en forsinkelse på opptil 7 timer etter administrasjon av kolistimetatnatrium hos kritisk syke pasienter.

Eliminasjon

Det er anslått at ca. 30 % av kolistimetatnatrium omdannes til kolistin hos friske individer, clearance avhenger av kreatininclearance, og ved reduksjon av nyrefunksjonen blir en større del av kolistimetatnatrium omdannet til kolistin. Hos pasienter med svært nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) kan omfanget av omdannelsen være så høyt som 60 % til 70 %. Kolistimetatnatrium elimineres hovedsakelig via nyrene gjennom glomerulær filtrasjon. Hos friske individer blir 60 % til 70 % av kolistimetatnatrium utskilt uforandret i urinen innen 24 timer.

Eliminasjonen av aktivt kolistin er ufullstendig beskrevet. Kolistin gjennomgår omfattende renal tubulær reabsorpsjon og kan enten bli klarert ikke-renalt eller gjennomgå renal metabolisme med potensiale for renal akkumulering. Kolistinclearance reduseres ved nedsatt nyrefunksjon, muligens grunnet økt omdannelse av kolistimetatnatrium.

Halveringstiden til kolistin hos friske individer og hos individer med cystisk fibrose er rapportert å være rundt henholdsvis 3t og 4t, med total clearance på rundt 3 L/t. Hos kritisk syke pasienter er halveringstiden blitt rapportert til å være forlenget til rundt 9-18t.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering og gentoksisitet.

Basert på eldre pre-ICH retningslinjestudier på rotter, har forsinket ossifikasjon og redusert postnatal overlevelse blitt observert ved den høye dosen på 25 mg/kg kolistimetatnatrium (10 mg kolistin base/kg). Ingen effekter ble rapportert hos kaniner ved intravenøse doser på 80 mg/kg kolistimetatnatrium (32 mg kolistin base/kg).

Data vedrørende mulig karsinogenitet for kolistimetatnatrium mangler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:

3 år.

Etter rekonstitusjon:

Hydrolyse av kolistimetatnatrium til virkestoffet kolistin øker signifikant når rekonstitusjon og fortynning skjer under dets kritiske micellekonsentrasjon på omtrent 80 000 IE per ml.

Den kjemiske og fysiske bruksstabiliteten av rekonstituert oppløsning i originalt hetteglass, med en konsentrasjon på $\geq 80\,000$ IE/ml er påvist til 24 timer ved 2–8 °C, og til opptil 8 timer ved romtemperatur. Oppløsning som er blitt fortynnet til et volum som er større enn volumet i det originale hetteglasset og/eller med en konsentrasjon på $< 80\,000$ IE/ml skal brukes umiddelbart.

Fra et mikrobiologisk synspunkt – med mindre metoden for åpning/rekonstitusjon/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminasjon – bør oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukstiden og forholdene før bruk, brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering/fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i et klart 10R ISO-hetteglass (med nominelt volum på 10 ml) av type I-glass forseglet med en silikonisert type I klorbutylgummipropp beskyttet av en 20 mm aluminiumshette til avrivning med et rødt vippelekk av plast. Legemidlet leveres i pakninger med 10 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Promixin må rekonstitueres under aseptiske forhold til en klar, fargeløs til blekgul oppløsning.

Oppløsningen må undersøkes visuelt for partikkelutfellinger og misfarging før administrasjon. Oppløsningen må kun brukes hvis den er klar og fri for partikler.

Bolusinjeksjon

Rekonstituer hvert hetteglass som trengs for den nødvendige dosen med ikke mer enn 10 ml vann til injeksjoner eller 0,9 % natriumkloridløsning.

Intratekal og intraventrikulær bruk

Rekonstituer hetteglasset med 0,9 % natriumkloridløsning. Volumet som brukes til administrasjon skal ikke overskride 1 ml, og oppløsningen skal brukes umiddelbart etter rekonstitusjon. For å oppnå den anbefalte oppløsningskonsentrasjonen på 125 000 IE/ml skal ett hetteglass rekonstitueres med 8 ml 0,9 % natriumkloridløsning.

Infusjon

Rekonstituer et tilstrekkelig antall hetteglass for den nødvendige dosen ved å blande en passende mengde vann til injeksjon eller 0,9 % natriumkloridløsning i hvert hetteglass, uten å overskride 10 ml per hetteglass. Trekk opp innholdet fra hvert hetteglass for å få den nødvendige dosen. Denne kan

deretter om nødvendig, avhengig av infusjonsvolum og -metode, fortynnes ytterligere, vanligvis med 50 ml 0,9 % natriumkloridløsning. Oppløsningen må brukes umiddelbart etter rekonstitusjon (se pkt. 4.2).

Ubrukt oppløsning skal kastes.

Avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

11-8417

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.01.2012 / 31.12.2013

10. OPPDATERINGSDATO

14.04.2025