

 17. februar 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Promixin, pulver til infusionsvæske, opløsning**

1. **D.SP.NR.**

 22142

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Promixin

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hvert hætteglas indeholder 1 million internationale enheder (IE), som svarer til cirka 80 mg colistimethatnatrium.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til næsten hvidt pulver.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Promixin er indiceret behandling af alvorlige infektioner forårsaget af udvalgte aerobe, gramnegative patogener hos voksne og børn, herunder nyfødte, med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Der skal tages hensyn til de officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Den administrerede dosis og behandlingsvarigheden skal fastsættes under hensyntagen til infektionens sværhedsgrad samt den kliniske respons. Terapeutiske retningslinjer skal følges.

Dosis udtrykkes i internationale enheder (IE) af colistimethatnatrium (CMS). I slutningen af afsnittet findes en omregningstabel fra CMS i IE til mg CMS samt til mg colistinbase-aktivitet (CBA).

Dosering

Følgende dosisanbefalinger er baseret på begrænsede populationsfarmakokinetiske data hos kritisk syge patienter (se pkt. 4.4):

*Voksne og unge*

Vedligeholdelsesdosis 9 MIE/døgn fordelt på 2-3 doser.

Patienter, der er kritisk syge, skal have administreret en initialdosis på 9 MIE.

Det mest hensigtsmæssige tidsinterval til første vedligeholdelsesdosis er ikke blevet fastlagt.

Modellering indikerer, at initial- og vedligeholdelsesdoser på op til 12 MIE i nogle tilfælde kan være nødvendige til patienter med god nyrefunktion. Den kliniske erfaring med sådanne doser er dog yderst begrænset, og sikkerheden er ikke blevet fastlagt.

Initialdosen er passende til patienter med normal og nedsat nyrefunktion, herunder patienter, der er i nyreerstatningsbehandling.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er nødvendig ved nedsat nyrefunktion, men der foreligger kun meget begrænsede farmakokinetiske data fra patienter med nedsat nyrefunktion.

Følgende dosisjusteringer er vejledende forslag.

Det anbefales, at dosis reduceres hos patienter med kreatininclearance < 50 mL/min: Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance****(mL/min)**  | **Døgndosis** |
| < 50-30 | 5,5-7,5 MIE |
| < 30-10 | 4,5-5,5 MIE |
| < 10 | 3,5 MIE |

MIE = millioner IE

Hæmodialyse og kontinuerlig hæmo(dia)filtrering:

Colistin ser ud til at kunne dialyseres ved traditionel hæmodialyse og kontinuerlig venovenøs hæmo(dia)filtrering (CVVHF, CVVHDF). Der er yderst begrænsede data fra populations-farmakokinetiske studier fra et meget lille antal patienter i nyreerstatningsbehandling. Der kan ikke gives faste dosisanbefalinger. Følgerne regimer bør overvejes:

Hæmodialyse:

Ikke-HD-dage: 2,25 MIE/døgn (2,2-2,3 MIE/døgn).

HD-dage: 3 MIE/døgn på hæmodialysedage, givet efter HD-sessionen.

Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

CVVHF/ CVVHDF:

Som hos patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales, at døgndosis fordeles på 3 doser.

*Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed ved administrering af colistimethatnatrium til disse patienter.

*Ældre*

Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig til ældre patienter med normal nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Data, der understøtter dosisregimet til pædiatriske patienter, er meget begrænsede. Der skal tages hensyn til nyrernes modenhed ved valg af dosis. Dosen bør baseres på fedtfri kropsvægt (LBM).

Børn ≤ 40 kg: 75.000-150.000 IE/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Til børn med en kropsvægt over 40 kg bør det overvejes at anvende doseringsanbefalingerne til voksne.

Anvendelse af doser > 150.000 IE/kg/døgn er bleveret rapporteret til børn med cystisk fibrose.

Der er ingen data vedrørende brug eller størrelsen af en inialdosis til kritisk syge børn.

Der er ikke fastlagt dosisanbefalinger til børn med nedsat nyrefunktion.

*Intratekal og intraventrikulær administration*

Følgende dosis, der er baseret på begrænsede data, anbefales til voksne:

Intraventrikulær administration: 125.000 IE/døgn.

Intratekalt administrerede doser bør ikke overstige de doser, der anbefales til intraventrikulær brug.

Der kan ikke laves nogen specifik doseringsanbefaling til børn for intratekale og intraventrikulære administrationsveje.

Administration

Promixin administreres intravenøst som langsom infusion over 30-60 minutter.

Den volumen, der administreres ved intratekal eller intraventrikulær anvendelse, må højst være 1 mL.

Patienter udstyret med en fuldt implanterbar anordning til venøs adgang (TIVAD) kan evt. tåle en injektion på op til 2 MIE i 10 mL administreret over mindst 5 minutter.

Colistimethatnatrium gennemgår hydrolyse til det aktive stof colistin i vandig opløsning. Ved dosisklargøring skal rekonstitution af den nødvendige dosis foregå ved en strengt aseptisk teknik (se pkt. 6.6), især hvor der skal bruges en kombination af flere hætteglas.

**Dosisomregningstabel:**

I EU skal dosis af colistimethatnatrium (CMS) angives i internationale enheder (IE) ved ordinering og administration. Præparatetiketten viser antallet af IE pr. hætteglas.

De forskellige termer til at udtrykke dosis i forhold til potens har givet anledning til forvirring og medicineringsfejl. I USA og andre dele af verden angives dosis som milligram colistinbase-aktivitet (mg CBA).

Nedenstående omregningstabel er til information, og værdierne skal udelukkende betragtes som nominelle og omtrentlige.

**CMS-omregningstabel**

|  |  |
| --- | --- |
| **Potens** | **≈ masse af CMS (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 |
| **\*** Nominel styrke af lægemiddelstoffet = 12.500 IE/mg |

* 1. **Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for det aktive stof (colistimethatnatrium) eller andre polymyxiner.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det bør overvejes at administrere intravenøs colistimethatnatrium sammen med et andet antibakterielt middel, når dette er muligt, idet der skal tages hensyn til den resterende følsomhed hos patogenet/patogenerne, der behandles. Da der især er rapporteret om resistensudvikling over for intravenøs colistin, når det anvendes som monoterapi, bør samtidig administration af andre antibakterielle midler også overvejes for at undgå resistensudvikling.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende virkningen af og sikkerheden ved intravenøs colistimethatnatrium. De anbefalede doser i alle delpopulationer er ligeledes baseret på begrænsede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Især er der begrænsede sikkerhedsdata for brug af en initialdosis ved høje doser (> 6 MIE/dag) og brug hos særlige populationer (patienter med nedsat nyrefunktion og den pædiatriske population). Colistimethatnatrium bør kun anvendes, når andre mere almindeligt ordinerede antibiotika ikke er effektive eller ikke er egnede.

Nyrefunktionen skal monitoreres ved behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen hos alle patienter. Dosis af colistimethatnatrium skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hypovolæmiske patienter og patienter, der får andre potentielt nefrotoksiske lægemidler, har øget risiko for nefrotoksicitet ved brug af colistin (se pkt. 4.5 og 4.8). Nefrotoksicitet er i nogle studier blevet rapporteret at være forbundet med kumulativ dosis og behandingsvarighed. Fordelen ved en lang behandlingsvarighed skal afvejes mod den potentielt øgede risiko for renal toksicitet.

Det tilrådes, at der udvises forsigtighed ved administration af colistimethatnatrium til spædbørn < 1 år, da nyrefunktionen ikke er fuldt moden hos denne aldersgruppe. Endvidere er det ikke kendt, hvordan en umoden nyrefunktion og metabolisk funktion påvirker omdannelsen af colistimethatnatrium til colistin.

I tilfælde af en allergisk reaktion skal behandlingen med colistimethatnatrium afbrydes og passende foranstaltninger iværksættes.

Det er blevet rapporteret, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, fx i forbindelse med overdosering eller manglende dosisreduktion til patienter med nedsat nyrefunktion, har medført neurotoksiske virkninger, såsom facialisparese, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykose og apnø. Patienterne bør overvåges for perioral paræstesi og paræstesi i ekstermiteterne, som er tegn på overdosering (se pkt. 4.9).

Colistimethatnatrium er kendt for at reducere den præsynaptiske frigivelse af acetylcholin i den neuromuskulære overgang og bør derfor anvendes til patienter med myasthenia gravis med den største forsigtighed og kun, hvis det er klart nødvendigt.

Respirationsstop er blevet rapporter efter intramuskulær administration af colistimethatnatrium. Nedsat nyrefunktion øger risikoen for apnø og neuromuskulær blokade efter administration af colistimethatnatrium.

Colistimethatnatrium bør anvendes med den yderste forsigtighed til patienter med porfyri.

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret i forbindelse med næsten alle antibakterielle midler og kan muligvis forekomme med colistimethatnatrium. Sværhedsgraden kan være fra let til livstruende. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der udvikler diarré under eller efter behandling med colistimethatnatrium (se pkt. 4.8). Behandlingsafbrydelse og administration af en specifik behandling af *Clostridium difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Intravenøs colistimethatnatrium krydser ikke blod-hjerne-barrieren i klinisk relevant grad. Intratekal eller intraventrikulær administration af colistimethatnatrium til behandling af meningitis er ikke blevet systematisk undersøgt i kliniske forsøg og understøttes udelukkende kasuistisk. Data til understøtning af doseringen er meget begrænsede. Den hyppigst observerede bivirkning ved administration af CMS var aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Anvendelse af intravenøs colistimethatnatrium sammen med andre lægemidler, der er potentielt nefrotoksiske eller neurotoksiske, bør ske med stor forsigtighed.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse sammen med andre formuleringer af colistimethatnatrium, da der kun er ringe erfaring hermed og risiko for additiv toksicitet.

Der er ikke udført *in vivo-*interaktionsstudier. Mekanismen ved omdannelse af colistimethatnatrium til det aktive stof colistin er ikke klarlagt. Mekanismen ved colistinclearance, herunder renal clearance, er ligeledes ukendt. Colistimethatnatrium eller colistin inducerede ikke aktiviteten af noget testet CYP-enzym (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4/5) i *in vitro*-studier i humane hepatocytter.

Man skal huske på risikoen for lægemiddelinteraktioner, når Promixin administreres sammen med lægemidler, der er kendt for at hæmme eller inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer, eller lægemidler, der er kendt for at være substrater for renal transportmekanismer.

På grund af colistins virkninger på frigivelsen af acetylcholin bør ikke-depolariserende muskelrelaksantia anvendes med forsigtighed til patienter, der får colistimethatnatrium, da virkningen kan blive forlænget (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med colistimethatnatrium og makrolider, såsom azithromycin og clarithromycin, eller fluorquinoloner, såsom norfloxacin og ciprofloxacin, skal ske med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

* 1. **Graviditet og amning**

 Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende colistimethatnatriums effekt på fertiliteten hos mennesker. Effekten på hanner og hunners fertilitet er ikke blevet undersøgt i dyreforsøg.

Graviditet

Sikkerheden i forbindelse med human graviditet er ikke klarlagt. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er evidens for, at colistimethatnatrium passerer placenta, og der er derfor risiko for fostertoksicitet, hvis stoffet indgives under graviditet. Promixin må derfor kun anvendes under graviditet, hvis fordelene opvejer eventuelle risici.

Amning

Colistimethatnatrium udskilles i modermælk, og amning frarådes derfor under behandlingen.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ingen mærkning.

Neurotoksicitet, der kendetegnes ved svimmelhed, konfusion eller synsforstyrrelser, er rapporteret efter parenteral administration af colistimethatnatrium. Hvis disse symptomer opstår, skal patienten advares mod at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

 De mest almindelige bivirkninger er nedsat nyrefunktion og mere sjældent nyresvigt, sædvanligvis efter højere dosis end anbefalet til patienter med normal nyrefunktion eller manglende dosisreduktion til patienter med nedsat nyrefunktion, eller hvis det administreres samtidigt med andre nefrotoksiske antibiotika. Disse bivirkninger er sædvanligvis reversible efter seponering af behandlingen, men sjældent kan der være behov for intervention (nyretransplantationsbehandling)

 Det er rapporteret at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, som kan ses i forbindelse med overdosering eller manglende reduktion af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion, kan medføre neurotoksiske bivirkninger, såsom facial paræstesi, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykoser og apnø. Samtidig anvendelse af enten ikke-depolariserende muskelrelaksantia eller antibiotika med lignende neurotoksiske virkninger kan også medføre neurotoksicitet. En reduktion af colistimethatnatriumdosis kan afhjælpe symptomerne.

 Der er forekommet hypersensitivitetsreaktioner såsom hududslæt og angioødem. Behandlingen med colistimethatnatrium skal seponeres, hvis sådanne reaktioner forekommer.

 Bivirkninger er opstillet nedenfor efter systemorganklasser og hyppighed. Hyppighed er defineret som: meget almindelig (>1/10), almindelig (>1/100 til <1/10), ikke almindelig (>1/1.000 til <1/100), sjælden (>1/10.000 til <1/1.000) og meget sjælden <1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Rapporterede bivirkninger** |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner som hududslæt og angioødem |
| Nervesystemet | Meget almindeligIkke kendt | Neurotoksicitet såsom facial-, oral- og perioral paræstesi, hovedpine og muskelsvaghedSvimmelhedAtaksi |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Pruritus |
| Nyrer og urinveje | Meget almindeligSjælden | Nedsat nyrefunktion, påvist ved øget kreatinin og/eller urinstof i blodet og/eller nedsat nyrekreatininclearanceNyresvigt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Reaktioner på injektionsstedet |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

 Overdosering kan medføre nyreinsufficiens, apnø, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion og psykoser.

Der findes intet antidot.

Overdosering behandles med understøttende behandling og foranstaltninger, der øger clearance af colistimethatnatrium, såsom induktion af osmotisk diurese med mannitol, peritonealdialyse eller længerevarende hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: J01XB01. Andre antibakterielle midler, polymyxiner.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

**Generelle egenskaber**

Virkningsmekanisme

Colistin er et antibakterielt middel og et cyklisk polypeptid, der tilhører polymyxingruppen. Polymyxiner virker ved at beskadige cellemembranen, og de resulterende fysiologiske virkninger er dræbende for bakterien. Polymyxiner er selektive for aerobe, gramnegative bakterier med en hydrofob ydre membran.

Resistens

Resistente bakterier er kendetegnet ved en modificering af phosphatgrupperne på lipopolysaccharid, der bliver substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose. Hos naturligt resistente gramnegative bakterier, såsom *Proteus mirabilis* og *Burkholderia cepacia*, er lipidphosphat fuldstændigt substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose.

Der forventes krydsresistens mellem colistin (polymyxin E) og polymyxin B. Da virkningsmekanismen for polymyxinerne er forskellig fra virkningsmekanismen for andre antibakterielle midler, forventes det ikke, at resistens over for colistin og polymyxin udelukkende ved ovennævne mekanisme vil resultere i resistens over for andre lægemiddelklasser.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk-forhold

Det er rapporteret, at polymyxiner har en koncentrationsafhængig baktericid virkning på følsomme bakterier. fAUC/MIC formodes at korrelere med klinisk virkning.

### **EUCAST-grænseværdier**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Følsomme (S) | Resistente (R) **a** |
| *Acinetobacter* | S ≤ 2  | R > 2 mg/L |
| *Enterobacteriaceae* | S ≤ 2  | R > 2 mg/L |
| *Pseudomonas* spp | S ≤ 4  | R > 4 mg/L |
| a *Grænseværdier gælder for en dosis på 2-3 MIE x 3 pr. døgn. En initialdosis (9 MIE) kan være nødvendig*.  |

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal resistensinformation er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Der skal om nødvendigt søges ekspertrådgivning, når lokal forekomst af resistens er sådan, at anvendeligheden af lægemidlet i det mindste ved visse infektionstyper kan diskuteres.

Arter, der normalt er følsomme

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenza*

*Klebsiella* spp

*Pseudomonas aeruginosa*

Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Achromobacter xylosoxidans (*tidligere *Alcaligenes xylosoxidans)*

Organismer med generel resistens

*Burkholderia cepacia* og beslægtede arter

*Proteus* spp

*Providencia* spp

*Serratia* spp

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Oplysninger om farmakokinetikken for colistimethatnatrium (CMS) og colistin er begrænsede. Der er noget, der tyder på, at farmakokinetikken hos kritisk syge patienter er forskellig fra farmakokinetikken hos patienter med mindre svær fysiologisk forstyrrelse og hos raske frivillige. Følgende data er baseret på studier, der anvender HPLC til bestemmelse af CMS/colistin-plasmakoncentrationer.

Absorption

Absorptionen af colistimethatnatrium fra mave-tarm-kanalen sker ikke i væsentligt omfang hos den normale patient.

Fordeling

Fordelingsvolumenet af colistin hos raske personer er lavt og svarer omtrent til ekstracellulærvæsken (ECF). Fordelingsvolumenet er relevant forøget hos kritisk syge personer. Proteinbindingen er moderat og falder ved højere koncentrationer. I fravær af meningeal inflammation er penetrering ind i cerebrospinalvæsken (CSF) minimal, men den øges ved meningeal inflammation.

Både CMS og colistin fremviser lineær farmakokinetik i det klinisk relevante dosisområde.

Biotransformation

Efter infusion af colistimethatnatrium omdannes det inaktive prodrug til det aktive colistin. Maksimale plasmakoncentrationer af colistin er vist at komme med en forsinkelse på op til 7 timer efter administration af colistimethatnatrium hos kritisk syge patienter.

Elimination

Det er estimeret, at ca. 30 % af colistimethatnatrium omdannes til colistin hos raske personer. Dets clearance er afhængig af kreatininclearance, og ved faldende nyrefunktion omdannes en større del af CMS til colistin. Hos patienter med meget dårlig nyrefunktion (kreatininclearance < 30 mL/min) kan graden af omdannelse være så høj som 60 % til 70 %. CMS elimineres overvejende via nyrerne ved glomerulær filtration. Hos raske personer udskilles 60 % til 70 % af CMS uomdannet i urinen i løbet af 24 timer.

Elimineringen af det aktive colistin er ufuldstændigt karakteriseret. Colistin gennemgår omfattende renal tubulær reabsorption og cleares muligvis enten non-renalt eller gennemgår renal metabolisme med mulighed for renal akkumulering. Colistinclearance er reduceret ved nedsat nyrefunktion, muligvis pga. øget omdannelse af CMS.

Det er rapporteret, at halveringstiden for colistin hos raske personer og personer med cystisk fibrose er henholdsvis ca. 3 og 4 timer med en total-clearance på ca. 3 L/time. Hos kritisk syge patienter er halveringstiden rapporteret forlænget til ca. 9-18 timer.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 Dyreforsøg er ikke tilstrækkelige for så vidt angår oplysninger om virkningen på reproduktion.

Oplysningerne om potentiel genotoksicitet for colistimethatnatrium er begrænsede, og data vedrørende karcinogenicitet findes ikke. Colistimethatnatrium har vist sig at inducere kromosomaberrationer i humane lymfocytter *in vitro*. Denne virkning kan være forbundet med en reduktion i mitose-indekset, som ligeledes blev observeret.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Ingen.

* 1. **Uforligeligheder**

 Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

* 1. **Opbevaringstid**

 **Uåbnet:**

3 år

 **Efter rekonstituering:**

Hydrolysen af colistimethatnatrium til det aktive stof colistin øges signifikant, når det rekonstitueres og fortyndes til under dets kritiske micelle-koncentration på ca. 80.000 IE pr. mL.

Den kemiske og fysiske brugsstabilitet af rekonstitueret opløsning i det original hætteglas med en koncentration på ≥ 80.000 IE/mL er påvist i 24 timer ved 2-8 °C eller i op til 8 timer ved stuetemperatur. Opløsninger, der er fortyndet til over volumenen i det originale hætteglas, og/eller som har en koncentration på < 80.000 IE/mL, skal bruges med det samme.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen bruges omgående, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risiko for kontaminering med mikroorganismer. Hvis opløsningen ikke bruges omgående, er brugsopbevaringstider og -forhold før brug brugerens ansvar.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Produktet leveres i et type 1 hætteglas af klart glas (10R ISO, nominel volumen 10 mL), der er forseglet med en type 1 gummiprop af silikoniseret chlorobutyl og beskyttet af et 20 mm afrivningslåg af aluminium med en rød flip-top af plast i midten. Produktet leveres i pakningsstørrelser på 10 hætteglas.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Promixin skal rekonstitueres under aseptiske betingelser så der fås en klar, farveløs til bleggul opløsning.

Opløsningen skal kontrolleres for synlige partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar og fri for partikler.

Bolusinjektion

Rekonstituér det enkelte hætteglas, der skal bruges til den ønskede dosis, med højst 10 mL vand til injektionsvæske eller natriumchloridopløsning 0,9 %.

Intratekal og intraventrikulær anvendelse

Rekonstituér hætteglasset med natriumchloridopløsning 0,9 %. Den volumen, der administreres, må højst være 1 mL, og opløsningen skal anvendes umiddelbart efter rekonstitution. For at opnå den anbefalede koncentration på 125.000 IE/mL skal ét hætteglas rekonstitueres med 8 mL natriumchloridopløsning 0,9 %.

Infusion

Rekonstituér det antal hætteglas, der skal til for at opnå den ønskede dosis, ved at tilsætte en passende mængde vand til injektionsvæske eller natriumchloridopløsning 0,9 % til det enkelte hætteglas, højst 10 mL pr. hætteglas. Den ønskede dosis trækkes op af det enkelte hætteglas og kan derefter eventuelt fortyndes yderligere, normalt med 50 mL natriumchloridopløsning 0,9 %, alt efter volumen og infusionsmetode. Opløsningen bør bruges straks efter rekonstituering (se pkt. 4.2).

Kassér al ubrugt opløsning.

Affald bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zambon S.p.A.

Via Lillo de Duca 10

20091 Bresso

Italien

**Repræsentant**

Zambon Sweden

Filial of Zambon Nederland B.V.

Medicon Village

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 49066

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 3. november 2011

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 17. februar 2020