

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

Produktresumé
Tadim, 1 miljon internationella enheter (IE)
Pulver till infusionsvätska, lösning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tadim, 1 miljon internationella enheter (IE), pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 injektionsflaska innehåller 1 miljon internationella enheter (IE), vilket motsvarar ca 80 mg kolistimetatnatrium.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.
Pulvret är vitt till benvitt.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tadim är avsett för vuxna och barn, inklusive nyfödda, för behandling av allvarliga infektioner som orsakats av vissa aeroba gramnegativa patogener hos patienter med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den dos och behandlingstid som väljs bör beakta svårighetsgrad och typ av infektion, samt det kliniska svaret. Terapeutiska riktlinjer ska följas.

Dosen uttrycks i internationella enheter (IE) av kolistimetatnatrium (CMS). En omvandlingstabell från CMS i IE till mg CMS, samt till mg kolistinbas (CBA), finns i slutet av detta avsnitt.

Dosering

Följande dosrekommendationer är baserade på begränsade farmakokinetiska data hos svårt sjuka patienter (se avsnitt 4.4):

Vuxna och ungdomar

Underhållsdos 9 miljoner IE/dag. Total dygnsdos delas i 2-3 doser.

Hos allvarligt sjuka patienter bör en laddningsdos på 9 miljoner IE administreras.

Det lämpligaste tidsintervallet för den första underhållsdosen har inte fastställts.

Farmakokinetiska data tyder på att laddningsdoser och underhållsdoser på upp till 12 miljoner IE kan vara nödvändiga i vissa fall för patienter med god njurfunktion. Den kliniska erfarenheten av sådana doser är dock mycket begränsad och säkerheten har inte fastställts.

Laddningsdosen gäller patienter med normal och nedsatt njurfunktion, inklusive patienter under njurersättningsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion är nödvändiga. Det finns mycket begränsade data för patienter med nedsatt njurfunktion.

Följande dosjusteringar föreslås som vägledning.

Dosreduktion rekommenderas för patienter med kreatininclearance <50 ml/min: Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

Kreatininclearance (ml/min)	Dygnsdos
<50-30	5,5-7,5 MIE
<30-10	4,5-5,5 MIE
<10	3,5 MIE

MIE = miljoner IE

Hemodialys och kontinuerlig hemo(dia)filtration:

Kolistin tycks vara dialyserbart genom vanlig hemodialys och kontinuerlig veno-venös hemo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF). Det finns mycket begränsade data från farmakokinetiska populationsstudier som baseras på ett mycket litet antal patienter under njurersättningsbehandling. Någon bestämd dosrekommendation kan inte göras. Följande regimer skulle kunna övervägas.

Hemodialys:

Dagar utan HD: 2,25 miljoner IE/dygn (2,2-2,3 miljoner IE/dygn).

Dagar med HD: 3 miljoner IE/dygn på hemodialysdagar, ges efter hemodialyssessionen.

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

CVVHF/CVVHDF:

Som hos patienter med normal njurfunktion. Dosering tre gånger dagligen rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas vid administrering av kolistimetatnatrium hos dessa patienter.

Äldre personer

Inga dosjusteringar hos äldre patienter med normal njurfunktion anses nödvändig.

Pediatrisk population

Data som stöder doseringen för barn är mycket begränsade. Njurmognad bör beaktas vid val av dos. Dosen bör baseras på fettfri ("lean") kroppsvikt.

Barn ≤40 kg: 75 000 till 150 000 IE/kg/dygn uppdelat i 3 doser.

För barn med en kroppsvikt över 40 kg bör användning av doseringsrekommendationen för vuxna övervägas.

Användning av doser >150 000 IE/kg/dygn har rapporterats hos barn med cystisk fibros.

Det finns inga data från användningen eller omfattningen av laddningsdos hos svårt sjuka barn.

Inga dosrekommendationer har fastställts hos barn med nedsatt njurfunktion.

Intratekal och intraventrikulär administrering

Följande dos som är baserad på begränsade data rekommenderas för vuxna:

Intraventrikulär väg: 125 000 IE/dygn.

Intratekalt administrerade doser bör inte överstiga dem som rekommenderas för intraventrikulär användning.

Det finns ingen särskild doseringsrekommendation till barn vid intratekal och intraventrikulär administreringsväg.

Administreringssätt

Tadim administreras intravenöst som en långsam infusion under 30-60 minuter.

Den volym som administreras vid intratekal eller intraventrikulär användning ska inte överstiga 1 ml.

Patienter med en implanterad venkateter (TIVAD) kan tolerera injektion av upp till 2 miljoner IE i 10 ml som ges under minst 5 minuter.

Kolistimetatnatrium undergår hydrolys till den aktiva substansen kolistin i vattenlösning. Vid dosberedning, och särskilt när det krävs en kombination av flera flaskor, måste beredningen av den nödvändiga dosen utföras med strikt aseptisk teknik (se avsnitt 6.6).

Dosomvandlingstabell:

Inom EU får dosen av kolistimetatnatrium (CMS) endast förskrivas och administreras i internationella enheter (IE). Produktetiketten anger antalet IE per injektionsflaska.

Förvirring och medicineringsfel har inträffat på grund av de olika uttrycken för dos i form av styrka. Dosering i USA och andra delar av världen uttrycks i milligram kolistinbas (mg CBA).

Följande omvandlingstabell är endast för information och värdena ska betraktas som nominella och ungefärliga.

CMS omvandlingstabell

Styrka		≈ massan av 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
*Nominell styrka i läkemedelssubstansen = 12 500 IE/mg		

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen kolistimetatnatrium eller andra polymyxiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Överväg att kombinera intravenöst kolistimetatnatrium med ett annat antibakteriellt medel när så är möjligt, med hänsyn taget till resistensmönstret hos bakterierna under pågående behandling. Eftersom en utveckling av resistens mot intravenöst kolistin har rapporterats, framför allt vid monoterapi, bör en kombination med andra antibakteriella medel också övervägas för att undvika resistens.

Det finns begränsade kliniska data om effekten och säkerheten i intravenöst kolistimetatnatrium. De rekommenderade doserna i alla subpopulationer är också baserade på begränsade data (kliniska och farmakokinetiska/farmakodynamiska data). Framför allt finns det begränsade säkerhetsdata för användning av höga doser (>6 MIE/dygn) och användning av en laddningsdos, samt för särskilda populationer (patienter med nedsatt njurfunktion och den pediatrika populationen). Kolistimetatnatrium bör endast användas när andra, mer vanliga förskrivna antibiotika inte är effektiva eller inte är lämpliga.

Njurfunktionen bör övervakas i början av behandlingen och regelbundet under behandling hos alla patienter. Dosen av kolistimetatnatrium bör justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Patienter som är hypovolemiska eller som får andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel löper ökad risk för njurtoxicitet från kolistin (se avsnitt 4.5 och 4.8). Nefrotoxicitet har rapporterats ha ett samband med kumulativ dos och behandlingstid i vissa studier. Fördelen med förlängd behandlingstid bör vägas mot den potentiellt ökade risken för njurtoxicitet.

Försiktighet ska iakttas vid administrering av kolistimetatnatrium till spädbarn <1 års ålder eftersom njurfunktionen inte är helt mogen i denna åldersgrupp. Vidare är effekten av omogen njur- och metabolisk funktion vid omvandling av kolistimetatnatrium till kolistin inte känd.

I händelse av en allergisk reaktion måste behandlingen med kolistimetatnatrium avbrytas och lämpliga åtgärder genomföras.

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium, som kan associeras med överdosering eller misslyckad dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion, har rapporterats leda till neurotoxiska effekter såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, vertigo, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné. Följ upp med kontroll av perioral parestesi och parestesier i extremiteterna eftersom dessa är tecken på överdosering (se avsnitt 4.9).

Kolistimetatnatrium är känt för att minska den presynaptiska frisättningen av acetylcholin i neuromuskulära förbindelsen och ska ges försiktigt till patienter med myasthenia gravis, endast om det är absolut nödvändigt.

Andningsstillestånd har rapporterats efter intramuskulär administrering av kolistimetatnatrium. Nedsatt njurfunktion ökar risken för apné och neuromuskulär blockad efter administrering av kolistimetatnatrium.

Kolistimetatnatrium bör användas ytterst försiktigt hos patienter med porfyri.

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel och kan förekomma med kolistimetatnatrium. De kan variera från milda

till livshotande i svårighetsgrad. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré, under eller efter användning av kolistimetatnatrium (se avsnitt 4.8). Utsättande av behandling och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Intravenöst kolistimetatnatrium passerar inte blod-hjärnbarriären i någon kliniskt relevant utsträckning. Användningen av intratekal eller intraventrikulär administrering av kolistimetatnatrium vid behandling av meningit har inte undersökts systematiskt i kliniska prövningar utan stöds endast av fallrapporter. Data som stöder doseringen är mycket begränsade. Den vanligast observerade negativa effekten av CMS-administreringen var aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Ett fåtal fall av Pseudo-Bartters syndrom har rapporterats hos barn och vuxna vid intravenös användning av kolistimetatnatrium. Övervakning av elektrolyter i serum ska påbörjas vid misstänkta fall av sjukdomen och lämplig behandling ska sättas in. Dock kan normalisering av elektrolytbalansen kanske inte uppnås utan att behandlingen med kolistimetatnatrium sätts ut.

Natrium

Detta läkemedel innehåller upp till 6,4 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av intravenöst kolistimetatnatrium med andra läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska eller neurotoxiska bör ske med stor försiktighet.

Iakttta försiktighet vid samtidig användning med andra formuleringar av kolistimetatnatrium då det finns begränsad erfarenhet och eventuell risk för kumulativ toxicitet.

Inga interaktionsstudier har utförts *in vivo*. Mekanismen för omvandling av kolistimetatnatrium till den aktiva substansen, kolistin, är inte känd. Mekanismen för clearance av kolistin, inklusive njurhantering, är också okänd. Kolistimetatnatrium eller kolistin inducerade inte aktiviteten i något P 450 (CYP)-enzym som testades (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 3A4 /5) i studier i humana hepatocyter *in vitro*.

Risken för läkemedelsinteraktioner bör hållas i åtanke när Tadim ges tillsammans med läkemedel som är kända för att hämma eller inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer eller renala transportprotein.

På grund av kolistins effekter på frisättningen av acetylkolin bör icke-depolariserande muskelrelaxantia användas med försiktighet hos patienter som får kolistimetatnatrium eftersom deras effekt kan förlängas (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium och makrolider såsom azitromycin och klaritromycin, eller fluorokinoloner såsom norfloxacin och ciprofloxacin, bör ske med försiktighet till patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av kolistimetatnatrium på fertiliteten hos människa. Data från djurstudier med kolistimetat tyder inte på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av kolistimetatnatrium hos gravida kvinnor. Data från djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Det finns dock bevis för att kolistimetatnatrium passerar placenta och följaktligen finns det risk för fostertoxicitet om det administreras under graviditet. Tadim bör därför endast ges under graviditet om nyttan för modern överväger eventuella risker för fostret.

Amning

Kolistimetatnatrium /metaboliter utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Tadim efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Neurotoxicitet, som kännetecknas av yrsel, förvirring eller synstörningar, har rapporterats efter parenteral administrering av kolistimetatnatrium. Om dessa effekter uppträder bör patienten varnas för att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Den vanligaste rapporterade biverkningen är nedsatt njurfunktion, och mer sällsynt njursvikt, vanligtvis efter användning av högre doser än rekommenderat hos patienter med normal njurfunktion, eller underlåtenhet av dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion eller vid samtidig användning av andra nefrotoxiska antibiotika. Effekten är vanligtvis reversibel vid utsättning av behandlingen, som i sällsynta fall kan intervention (njurersättningsbehandling) vara nödvändig.

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium, vilket kan associeras med överdosering eller misslyckad dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion, har rapporterats leda till neurotoxiska effekter såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, yrsel, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné. Samtidig användning med antingen icke-depolariserande muskelavslappnande medel eller antibiotika med liknande neurotoxiska effekter kan också leda till neurotoxicitet. Dosreduktion av kolistimetatnatrium kan lindra symtomen.

Överkänslighetsreaktioner som hudutslag och angioödem har påvisats. Om sådana reaktioner inträffar bör behandling med kolistimetatnatrium utsättas.

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Rapporterade biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag och angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Neurotoxicitet såsom ansikts-, mun och perioral

Organsystem	Frekvens	Rapporterade biverkningar
		parestesi, huvudvärk och muskelsvaghet
	Ingen känd frekvens	Yrsel Ataxia
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Klåda
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion visat som förhöjt kreatinin och/eller urea och/eller minskad kreatinin clearance
	Sällsynta	Njursvikt
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Pseudo-Bartters syndrom*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Reaktioner från injektionsstället

*Se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Överdosering kan orsaka njurinsufficiens, njursvikt, andningsuppehåll, muskelsvaghet, yrsel, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring och psykos.

Ingen känd antidot finns. Överdosering hanteras med hjälp av stödjande behandling och åtgärder för att öka clearance av kolistimetatnatrium t.ex. induktion av osmotisk diures med mannitol, peritonealdialys eller förlängd hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemisk användning, övriga antibakteriella medel, polymyxiner.

ATC-kod: J01XB01

Allmänna egenskaper

Verkningsmekanism

Kolistin är ett cykliskt antibakteriellt polypeptidmedel som tillhör polymyxingruppen. Polymyxiner verkar genom att binda till och ändra permeabiliteten i bakteriers cellmembran och orsaka bakteriell celledöd. Polymyxiner är selektiva för aeroba gramnegativa bakterier med ett hydrofobt yttre membran.

Resistens

Resistent bakterier kännetecknas av modifiering av lipopolysackaridfosfatgrupper i cellväggen som blir substituerade med etanolamin eller aminoarabinos. Naturligt resistent gramnegativa bakterier, till exempel *Proteus mirabilis* och *Burkholderia cepacia*, uppvisar fullständig substitution av deras lipopolysackaridgrupper.

Korsresistens mellan kolistin (polymyxin E) och polymyxin B förväntas. Eftersom verkningsmekanismen för polymyxiner skiljer sig från andra antibakteriella medel förväntas inte resistens mot kolistin och polymyxin av enbart ovanstående mekanism medföra resistens mot andra läkemedelsklasser.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Polymyxiner har rapporterats ha en koncentrationsberoende baktericid effekt på känsliga bakterier. fAUC/MIC anses korreleras med klinisk effekt.

EUCAST-brytpunkter

	Känslig (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 Brytpunkter gäller doser på 2-3 MIE x 3. En laddningsdos (9 MIE) kan behövas.

Känslighet

Prevalensen för förvärvad resistens kan variera geografiskt över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska expertråd sökas när det lokala resistensläget är sådant att nytta n av substansen är diskutabel för åtminstone vissa infektionstyper.

Vanligtvis känsliga arter

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella-arter

Pseudomonas aeruginosa (tidigare *Alcaligenes xylosoxidans*)

Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans

Naturligt resistenta organismer

Burkholderia cepacia och besläktade arter

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Informationen om farmakokinetiken för kolistimetatnatrium (CMS) och kolistin är begränsad. Det finns indikationer på att farmakokinetiken hos kritiskt sjuka patienter skiljer sig från dem hos patienter med mindre allvarliga fysiologisk störning och från den hos friska frivilliga. Följande data är baserade på studier med HPLC för att bestämma plasmakoncentrationer hos CMS/kolistin.

Absorption

Absorption av kolistimetatnatrium från mag-tarmkanalen förekommer inte i någon nämnvärd omfattning hos normala individer.

Distribution

Distributionsvolymen av kolistin hos friska försökspersoner är låg och motsvarar ungefär extracellulär vätska (ECF). Distributionsvolymen ökar hos svårt sjuka individer. Proteinbindningen är måttlig och minskar vid högre koncentrationer. Om det inte förekommer meningeal inflammation är penetrationen i cerebrospinalvätskan (CSF) minimal, men den ökar i närvaro av meningeal inflammation.

Både CMS och kolistin har linjär farmakokinetik i det kliniskt relevanta dosintervallet.

Metabolism

Efter infusion av kolistimetatnatrium omvandlas det inaktiva proläkemedlet till aktivt kolistin. Maximala plasmakoncentrationer av kolistin har visat sig förekomma med en fördröjning på upp till 7 timmar efter administrering av kolistimetatnatrium hos svårt sjuka patienter.

Eliminering

Cirka 30 % av kolistimetatnatrium beräknas omvandlas till kolistin hos friska försökspersoner. Dess clearance är beroende av kreatininclearance och när njurfunktionen försämras, omvandlas en större del av CMS till kolistin. Hos patienter med mycket dålig njurfunktion (kreatininclearance < 30 mL/min), kan omvandlingen vara så hög som 60 % -70 %. CMS elimineras huvudsakligen av njurarna genom glomerulär filtration. Hos friska personer utsöndras 60 % till 70 % av CMS oförändrat i urinen inom 24 timmar.

Elimineringen av aktivt kolistin är inte fullständigt känd. Kolistin genomgår en omfattande renal tubulär reabsorption och kan antingen rensas ut icke-renalt eller genomgå renal metabolism med potential för ackumulation i njurarna. Kolistinclearance minskar vid nedsatt njurfunktion, möjligen beroende på en ökad omvandling av CMS.

Halveringstiden för kolistin hos friska personer och hos patienter med cystisk fibros rapporteras vara cirka 3 till 4 timmar, med en total clearance på cirka 3l/h. Hos kritiskt sjuka patienter har halveringstiden rapporterats förlängas till omkring 9-18 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende toxicitet vid upprepad dosering och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Baserat på studier av råttor som genomförts innan införandet av ICH:s riktlinjer observerades försenad benbildning och minskad postnatal överlevnad vid den höga dosen på 25 mg/kg kolistimetatnatrium (10 mg kolistinbas/kg). Ingen effekt rapporterades hos kaniner vid IV-doser på 80 mg/kg kolistimetatnatrium (32 mg kolistinbas/kg).

Data om möjlig karcinogenicitet för kolistimetatnatrium saknas.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad:

3 år.

Efter beredning:

Hydrolys av kolistimetatnatrium till den aktiva substansen kolistin ökar signifikant vid beredning och spädning under dess kritiska micellkoncentration på cirka 80 000 IE per ml.

Den kemiska och fysikaliska stabiliteten vid användning av färdigberedd lösning i originalflaskan, med en koncentration på $\geq 80\,000$ IE/ml, har visats i 24 timmar vid 2 till 8 °C eller i upp till 8 timmar i rumstemperatur. Lösningar som har späts ut med mer än originalflaskans volym och/eller med en koncentration på $< 80\,000$ IE/ml ska användas omedelbart.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör lösningarna användas omedelbart, såvida inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om de inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter färdigberedning/utspädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Produkten levereras i en klar 10R ISO injektionsflaska (nominell volym 10 ml) av glas typ I. Injektionsflaskan är förseglad med en silikoniserad gummipropp av klorbutyl typ I som skyddas av en 20 mm avrivningsbar kapsyl av aluminium med ett rött snäpp-lock av plast i mitten. Produkten levereras i förpackningsstorlekar om 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Tadim måste beredas under aseptiska förhållanden för att ge en klar, färglös till blekgul lösning.

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningen ska användas endast om den är klar och fri från partiklar.

Bolusinjektion

Bered varje injektionsflaska som behövs för erforderlig dos med högst 10 ml vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning.

Intratekal eller intraventrikulär användning

Bered injektionsflaskan med 0,9 % natriumkloridlösning. Den volym som administreras ska inte överstiga 1 ml och lösningen ska användas omedelbart efter beredning. För att lösningen ska uppnå den rekommenderade koncentrationen på 125 000 IE/ml bereds en injektionsflaska med 8 ml 0,9 % natriumkloridlösning.

Infusion

Bered ett tillräckligt antal injektionsflaskor för att få erforderlig dos genom att tillsätta lämplig mängd vatten för injektionsvätskor eller 0,9 % natriumkloridlösning till varje injektionsflaska utan att överskrida 10 ml per injektionsflaska. Dra upp innehållet från varje injektionsflaska för att få erforderlig dos som sedan kan spädas ytterligare, vanligtvis med 50 ml 0,9 % natriumkloridlösning, såsom är lämpligt för infusionsvolymen och infusionsmetoden. Lösningarna ska användas omedelbart efter beredning (se avsnitt 4.2).

Ej använd lösning ska kasseras.

Avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

46292

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-12-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-14