

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colistin TZF, 1 000 000 IU, liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 IU (około 80 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

W produkcie stosowany jest 5% nadmiar substancji czynnej z powodu zmniejszania się jej aktywności w okresie ważności leku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji.

Liofilizat barwy białej lub kremowej, w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Colistin TZF w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków, w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych wybranymi tlenowymi drobnoustrojami chorobotwórczymi Gram-ujemnymi, u pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).
- Colistin TZF w postaci roztworu do inhalacji jest wskazany do stosowania u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* (patrz punkt 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Dobierając dawkę do podawania i czas trwania leczenia należy uwzględnić ciężkość zakażenia i odpowiedź kliniczną. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących leczenia.

Dawka jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych (IU) kolistymetatu sodowego. Na końcu tego punktu załączono tabelę do przeliczania dawki kolistymetatu sodowego, wyrażonej w IU, na kolistymetat sodowy w mg oraz na mg aktywności kolistyny zasady (ang. colistin base activity, CBA).

Dawkowanie

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania opracowano na podstawie ograniczonych populacyjnych danych farmakokinetycznych u pacjentów w stanie krytycznym (patrz punkt 4.4).

Dorośli i młodzież

Dawka podtrzymująca wynosi 9 mln IU/dobę, w 2-3 dawkach podzielonych.

U pacjentów w stanie krytycznym należy podać dawkę nasycającą 9 milionów IU.

Nie określono, jaki powinien być najwłaściwszy odstęp czasu do podania pierwszej dawki podtrzymującej.

Modelowanie wskazuje, że w niektórych przypadkach, u pacjentów z dobrą czynnością nerek, może być konieczne podawanie dawki nasycającej i podtrzymującej do 12 mln IU. Doświadczenie kliniczne z takimi dawkami jest jednak skrajnie ograniczone i nie określono bezpieczeństwa stosowania.

Dawka nasycająca dotyczy pacjentów z prawidłową czynnością nerek i z zaburzeniami czynności nerek, w tym pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu.

Zaburzenia czynności nerek

W zaburzeniach czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki, ale dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.

Następujący sposób dostosowywania dawki proponuje się jako wytyczną.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 mL/min zaleca się zmniejszenie dawki.

Zaleca się podawanie dwa razy na dobę.

Klirens kreatyniny [mL/min]	Dawka dobową
<50-30	5,5 do 7,5 mln IU
<30-10	4,5 do 5,5 mln IU
<10	3,5 mln IU

mln IU = milion IU

Hemodializa i ciągła hemofiltracja lub hemodiafiltracja

Wydaje się, że kolistyna podlega dializie przeprowadzanej za pomocą konwencjonalnej hemodializy i ciągłej dożylniej hemofiltracji lub hemodiafiltracji (ang. Continuous venovenous haemofiltration, CVVHF, ang. Continuous venovenous haemodiafiltration, CVVHDF). Dostępne dane pochodzące z badań populacyjnych farmakokinetyki z udziałem bardzo małej liczby pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu, są skrajnie ograniczone. Nie można podać dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania. Można rozważyć poniższe schematy.

Hemodializa

Dni bez HD: 2,25 mln IU/dobę (2,2 do 2,3 mln IU/dobę).

Dni z HD: 3 mln IU w dniach z hemodializą, do podawania po sesji HD.

Zalecane jest podawanie dwa razy na dobę.

CVVHF lub CVVHDF

Jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecane jest podawanie trzy razy na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Uważa się, że u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Dane potwierdzające schemat dawkowania u dzieci i młodzieży są bardzo ograniczone. Podczas doboru dawki należy uwzględnić dojrzałość nerek. Dawkę należy określić na podstawie beztłuszczowej masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≤ 40 kg

75 000 do 150 000 IU/kg mc./dobę, w 3 dawkach podzielonych.

U dzieci o masie ciała większej niż 40 kg należy rozważyć zastosowanie zaleceń dotyczących dawkowania u dorosłych.

Stosowanie dawek $>150\ 000$ IU/kg mc./dobę zgłaszano u dzieci z mukowiscydozą.

Brak danych dotyczących stosowania lub wielkości dawki nasycającej u dzieci w stanie krytycznym.

Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Sposób podawania

Kolistymetat sodowy w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji można podawać dożylnie (we wstrzyknięciach lub w infuzji) lub domięśniowo.

Sposób sporządzania roztworów – patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne

Kolistymetat sodowy zwykle podaje się w infuzji dożylnej w 50 mL roztworu przez około 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym (dawkę do 2 mln IU) w 10 mL roztworu przez co najmniej 5 minut.

Podanie domięśniowe

Jeśli podanie dożylne jest niemożliwe, kolistymetat sodowy można podać domięśniowo (wstrzykiwać powoli w duże mięśnie).

Produktu COLISTIN TZF nie należy podawać dooponowo i dokomorowo.

Roztwór do inhalacji

Zaleca się podawanie kolistymetatu sodowego pod nadzorem lekarzy z odpowiednim doświadczeniem w zakresie jego stosowania.

Dawkowanie

Dawkowanie należy dostosować w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej.

Poniżej przedstawiono zalecany zakres dawek.

Podawanie w postaci inhalacji

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 2 lat

Od 1 do 2 mln IU dwa do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 mln IU/dobę).

Dzieci w wieku < 2 lat

Od 0,5 do 1 mln IU dwa razy na dobę (maksymalnie 2 mln IU/dobę).

Należy przestrzegać odpowiednich wytycznych klinicznych dotyczących schematów leczenia, w tym czasu trwania leczenia, częstości i jednoczesnego podawania innych leków przeciwbakteryjnych.

Osoby w podeszłym wieku

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek

Uważa się, że modyfikacja dawki nie jest konieczna, jednak zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Uważa się, że modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Sposób podawania

Do podania wziewnego.

Roztwór do inhalacji należy sporządzać w odpowiednim inhalatorze (dostępny w aptekach).

Kolistymetaz sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące usuwania i postępowania z przygotowanymi roztworami, patrz punkt 6.6.

Jeśli pacjent stosuje inne rodzaje leczenia, powinien je stosować w kolejności zalecanej przez lekarza.

Tabela przeliczenia dawek

W UE dawka kolistymetazu sodowego musi być przepisywana i podawana wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (IU). Na oznakowaniu produktu podana jest liczba IU w fiolce.

Z powodu różnych sposobów wyrażania dawki w odniesieniu do mocy, dochodziło do zamieszania i błędów w leczeniu. W Stanach Zjednoczonych i innych częściach świata dawka jest wyrażana w miligramach aktywności kolistyny zasady (mg CBA).

Poniższa tabela przeliczeniowa jest przygotowana w celach informacyjnych, a wartości należy traktować tylko jako nominalne i przybliżone.

Tabela przeliczenia kolistymetazu sodowego

Moc		≈ masa kolistymetazu sodowego [mg]*
IU	≈ mg CBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

* Nominalna moc substancji leczniczej = 12 500 IU/mg

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolistymetaz sodowy lub inne polimyksyny, lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy rozważyć podawanie dożylnie kolistymetatu sodowego razem z innym lekiem przeciwbakteryjnym, gdy jest to możliwe, biorąc pod uwagę pozostałą wrażliwość drobnoustroju lub drobnoustrojów objętych leczeniem. Ze względu na to, że zgłaszano rozwój oporności na kolistynę podawaną dożylnie, w szczególności w przypadku stosowania w monoterapii, aby zapobiec rozwojowi oporności należy rozważyć jednoczesne podawanie z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego są ograniczone. Zalecane dawki we wszystkich podgrupach są w równym stopniu oparte na ograniczonych danych (dane kliniczne oraz farmakokinetyczne i farmakodynamiczne). W szczególności ograniczone są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dużych dawek (>6 mln IU/dobę) oraz stosowania dawki nasycającej i dawek dla specjalnych populacji (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i dzieci i młodzież). Kolistymetat sodowy należy stosować tylko wtedy, gdy inne, częściej przepisywane antybiotyki nie są skuteczne lub nie są właściwe.

U każdego pacjenta należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia i regularnie w czasie leczenia. Dawkę kolistymetatu sodowego należy dostosować zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Pacjenci z hipowolemią lub otrzymujący inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności spowodowanej kolistyną (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nefrotoksyczność zgłaszano w niektórych badaniach jako powiązaną z dawką skumulowaną i czasem trwania leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z przedłużonego czasu trwania leczenia wobec zwiększonego ryzyka toksyczności dla nerek.

Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego niemowlętom w wieku <1 roku życia, ponieważ czynność nerek w tej grupie wiekowej nie jest w pełni dojrzała. Ponadto nie jest znany wpływ niedojrzałej czynności nerek i metabolizmu na przekształcanie kolistymetatu sodowego w kolistynę.

Zgłoszono kilka przypadków rzekomego zespołu Barttera u dzieci i osób dorosłych po dożylnym podaniu kolistymetatu sodowego. W podejrzewanych przypadkach należy rozpocząć monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy i wdrożyć odpowiednie postępowanie, jednak normalizacja zaburzeń równowagi elektrolitowej może nie zostać osiągnięta bez przerwania podawania kolistymetatu sodowego.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy bezwzględnie przerwać leczenie kolistymetatem sodowym i wdrożyć odpowiednie działania.

Zgłaszano, że duże stężenie kolistymetatu sodowego w surowicy, które może być spowodowane przedawkowaniem lub niezmnieszeniem dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, prowadziło do wystąpienia objawów działania neurotoksycznego, takich jak parestezje twarzy, osłabienie mięśni, zawroty głowy, niewyraźna mowa, niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia widzenia, splątanie, psychoza i bezdech. Należy prowadzić obserwację w celu wykrycia parestezji okołoustnych i parestezji kończyn, będących oznakami przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Jak wiadomo, kolistymetat sodowy zmniejsza ilość acetylocholinę uwalnianą z presynaptycznych połączeń nerwowo-mięśniowych i u pacjentów z miastenią należy go stosować z zachowaniem największej ostrożności i tylko w razie wyraźnej konieczności.

Zgłaszano zatrzymanie czynności oddechowej po podaniu domięśniowym kolistymetatu sodowego. Zaburzenia czynności nerek zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia bezdechu i blokady nerwowo-mięśniowej po podaniu kolistymetatu sodowego.

U pacjentów z porfirią kolistymetat sodowy należy stosować ze skrajną ostrożnością.

Zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano po zastosowaniu prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych i może ono również wystąpić po zastosowaniu kolistymetatu sodowego. Ich nasilenie może być od umiarkowanego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których w czasie stosowania lub po stosowaniu kolistymetatu sodowego występuje biegunka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia i podanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji może niekiedy wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie wystąpieniu lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy zachować dużą ostrożność podczas jednoczesnego stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego z innymi lekami, które mogą być nefrotoksyczne lub neurotoksyczne.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi postaciami kolistymetatu sodowego, ze względu na małe doświadczenie i prawdopodobieństwo sumarycznej toksyczności.

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji. Mechanizm przekształcania kolistymetatu sodowego w substancję czynną, kolistynę, nie jest opisany. Mechanizm klirensu kolistyny, w tym w nerkach, jest w równym stopniu nieznaną. Kolistymetat sodowy ani kolistyna nie indukowały aktywności żadnego z badanych enzymów P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5) w badaniach *in vitro* w ludzkich hepatocytach.

Należy brać pod uwagę możliwość występowania interakcji lekowych podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Colistin TZF z lekami o znanym hamującym lub indukującym działaniu na enzymy metabolizujące leki lub z lekami, o których wiadomo, że są substratami nerkowych mechanizmów nośnikowych.

Ze względu na wpływ kolistyny na uwalnianie acetylocholin, u pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy, należy z zachowaniem ostrożności stosować niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie, ponieważ ich działanie może być wydłużone (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z miastenią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego leczenia kolistymetatem sodowym i makrolidami, takimi jak azytromycyna i klarytromycyna, lub fluorochinolonami, takimi jak norfloksacyna i cyprofloksacyna (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z uwagi na wysoką toksyczność, przenikanie kolistymetatu sodowego przez łożysko oraz brak odpowiednio licznych, dobrze kontrolowanych badań u ludzi, lek może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść terapeutyczna dla matki przeważa nad zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Kolistymetat sodowy przenika do mleka ludzkiego. U kobiet karmiących piersią należy go stosować ostrożnie, tylko w razie bezwzględnej konieczności.

Płodność

Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kolistymetat sodowy może powodować osłabienie sprawności psychofizycznej. Pacjenta należy ostrzec, że w czasie leczenia mogą wystąpić takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia. Pacjent nie powinien wówczas prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Po dożylnym podaniu kolistymetatu sodowego wystąpienie rzekomego zespołu Barttera zgłaszano z częstością nieznaną (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia układu nerwowego

Przemijające zaburzenia czucia (parestezje w obrębie twarzy), zawroty głowy, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy mogą pojawić się u pacjentów otrzymujących duże dawki leku, u pacjentów z niewydolnością nerek, którym niewłaściwie zmniejszono dawkę leku oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki typu kurary lub leki o działaniu neurotoksycznym. Zmniejszenie dawki leku łągodzi powyżej opisane zaburzenia.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bezdech.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Alergiczne wysypki skórne. Jeśli pojawi się wysypka, lek należy odstawić.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zaburzenia czynności nerek – mogą wystąpić zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i z niewydolnością nerek, otrzymujących większe niż zalecane dawki leku i (lub) przyjmujących jednocześnie inne antybiotyki działające nefrotoksycznie. Zaburzenia te zwykle ustępują po odstawieniu leku.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu w postaci inhalacji

Skurcz oskrzeli, ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans*, wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie kolistymetatu sodowego może doprowadzić do porażenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, które może wywołać następujące objawy: stan splątania, zawroty głowy, ataksję, oczopląs, zaburzenia mowy, letarg lub bezdech. W wyniku porażenia mięśni oddechowych może dojść do zatrzymania oddychania, a w konsekwencji nawet i do śmierci.

Ponadto przedawkowanie kolistymetatu sodowego może spowodować ostrą niewydolność nerek objawiającą się zmniejszeniem objętości oddawanego moczu, zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny w surowicy krwi.

Jeśli pojawią się powyższe objawy, lek należy natychmiast odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, polimyksyny.

Kod ATC: J 01 XB 01

Mechanizm działania

Kolistyna jest cyklicznym polipeptydowym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do grupy polimyksyn. Działanie polimyksyn polega na uszkodzeniu błony komórkowej, czego fizjologicznym następstwem jest śmierć bakterii. Polimyksyny działają wybiórczo na bakterie Gram-ujemne, które mają hydrofobową błonę zewnętrzną.

Oporność

Bakterie odporne charakteryzują się modyfikacją grup fosforanowych lipopolisacharydów, poprzez podstawienie etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są podstawione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Między kolistyną (polimyksyną E) a polimyksyną B można spodziewać się występowania oporności krzyżowej. Ze względu na to, że mechanizm działania polimyksyn różni się od mechanizmu działania innych leków przeciwbakteryjnych, można się spodziewać, że oporność na kolistynę i polimyksyny nie spowoduje wystąpienia oporności na inne grupy leków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zgłaszano, że polimyksyny mają zależne od stężenia działanie bakteriobójcze na wrażliwe bakterie. Uznaje się, że współczynnik fAUC/MIC jest powiązany ze skutecznością kliniczną.

Wartości graniczne wg EUCAST

	Wrażliwość (S)	Oporność (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S ≤2	R >2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤2	R >2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤4	R >4 mg/L

^a Wartości graniczne dotyczą dawek 2-3 mln IU × 3. Może być konieczna dawka nasycająca (9 mln IU).

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności może różnić się w zależności od regionu geograficznego i czasu zbierania próbek, a uzyskanie informacji o oporności szczepów na danym obszarze jest pożądane, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Wskazana jest porada eksperta, szczególnie wtedy, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność leku – co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń – jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dawniej <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Drobnoustroje o oporności naturalnej
<i>Burkholderia cepacia</i> i gatunki pokrewne
<i>Proteus spp.</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kolistymetatu sodowego i kolistyny są ograniczone. Istnieją przesłanki, że właściwości farmakokinetyczne u pacjentów w stanie krytycznym różnią się od właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z mniej nasilonymi zaburzeniami fizjologicznymi, czy u zdrowych ochotników. Następujące dane są oparte na badaniach z zastosowaniem HPLC, w celu określenia stężenia kolistymetatu sodowego (kolistyny) w osoczu.

Po infuzji kolistymetatu sodowego, nieczynny prolek ulega przekształceniu w czynną kolistynę. Wykazano, że maksymalne stężenie kolistyny w osoczu u pacjentów w stanie krytycznym występuje z opóźnieniem do 7 godzin po podaniu kolistymetatu sodowego.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji kolistyny u zdrowych osób jest mała i odpowiada w przybliżeniu objętości płynu pozakomórkowego (ang. extracellular fluid, ECF). Objętość dystrybucji jest istotnie zwiększona u pacjentów w stanie krytycznym. Wiązanie z białkami jest umiarkowane i zmniejsza się przy większych stężeniach. Jeśli u pacjenta nie występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest minimalne, ale zwiększa się w zapaleniu opon.

Zarówno kolistymetat sodowy, jak i kolistyna mają liniową farmakokinetykę w zakresie dawek istotnych klinicznie.

Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z mukowiscydozą w dawce 7,5 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, w 30 minutowych infuzjach, maksymalne stężenie wynosiło 23 ± 6 mg/L, zaś stężenie minimalne po 8 godzinach od podania wynosiło $4,5 \pm 4$ mg/L. Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z podobnymi schorzeniami w dawce 2 mln IU co 8 godzin przez 12 dni, maksymalne stężenie wynosiło 12,9 mg/L (5,7–29,6 mg/L), zaś stężenie minimalne wynosiło 2,76 mg/L (1,0–6,2 mg/L).

U zdrowych ochotników otrzymujących kolistymetat sodowy we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 150 mg (tj. około 2 mln IU) stężenie maksymalne 18 mg/L obserwowano po 10 minutach.

Antybiotyk przenika do wątroby, nerek, tkanki mózgowej, serca i mięśni. Objętość dystrybucji u pacjentów z mukowiscydozą w jednym z badań określono na 0,09 L/kg.

Metabolizm

W warunkach *in vivo* kolistymetat sodowy jest przekształcany do zasady. Około 80% podanej dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono wydalania żółcią, co świadczy o tym, że pozostała część leku jest unieczynniana w tkankach. Jednak mechanizm tych procesów jest nieznan.

Eliminacja

Szacuje się, że około 30% kolistymetatu sodowego jest przekształcane do kolistyny u zdrowych osób, klirens zależy od klirensu kreatyniny, a gdy czynność nerek słabnie, większa część kolistymetatu sodowego jest przekształcana do kolistyny.

Kolistymetat sodowy jest wydalany przez nerki – około 40% podanej dawki w ciągu pierwszych 8 godzin, a około 80% po 24 godzinach.

U pacjentów z bardzo słabą czynnością nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) stopień przekształcania może wynosić 60-70%. Kolistymetat sodowy jest wydalany głównie przez nerki poprzez przesączanie kłębuszkowe. U zdrowych osób 60%-70% kolistymetatu sodowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, w ciągu 24 godzin.

Eliminacja czynnej kolistyny nie jest w pełni opisana. Kolistyna ulega rozległemu kanalikowemu wchłanianiu zwrotnemu w nerkach i może być usunięta inną drogą niż przez nerki lub podlega metabolizmowi nerkowemu z możliwą kumulacją w nerkach. Klirens kolistyny zmniejsza się w zaburzeniach czynności nerek, prawdopodobnie z powodu zwiększonego przekształcania kolistymetatu sodowego.

Okres półtrwania kolistyny u zdrowych osób i u osób z mukowiscydozą wynosi odpowiednio około 3 godziny i 4 godziny, z klirensem całkowitym wynoszącym około 3 L/godzinę. U pacjentów w stanie krytycznym zgłaszano, że okres półtrwania jest wydłużony o około 9-18 godzin.

Wydalanie kolistymetatu sodowego po podaniu w inhalacji nie było badane. U pacjentów z mukowiscydozą po podawaniu dawki 1 mln IU w postaci inhalacji dwa razy na dobę przez 3 miesiące nie wykryto kolistymetatu sodowego w moczu.

Kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna u dzieci i dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku) z prawidłową czynnością nerek. Z ograniczonych badań u noworodków wynika, że kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna do kinetyki antybiotyku u dzieci i dorosłych. Jednak z uwagi na możliwość osiągnięcia większych stężeń maksymalnych i dłuższego okresu półtrwania, należy regularnie kontrolować stężenie antybiotyku w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych dotyczących kancerogennego działania kolistymetatu sodowego. W badaniach *in vitro* wykonanych na ludzkich limfocytach stwierdzono indukcję aberracji chromosomalnej. Działanie to prawdopodobnie zależy od indeksu mitotycznego, który również był obserwowany.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykonane na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jednak u królików w okresie organogenezy po domięśniowym podaniu kolistymetatu sodowego w dawkach 0,5- i 1,2-krotnie większych od maksymalnych dobowych dawek stosowanych u ludzi, obserwowano w kilku przypadkach (2,7%) wrodzone zniekształcenie stopy u płodu oraz zwiększenie liczby resorpcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Kolistymetat sodowy wykazuje niezgodności fizykochemiczne z erytromycyną, hydrokortyzonem, karbenicyliną, cefalotyną, cefalorydyną, kanamycyną, chlorowodorkiem linkomycyny. Roztworów kolistymetatu sodowego nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu fiołki i sporządzeniu roztworu

Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwór należy podawać bezpośrednio po sporządzeniu.

Roztwór do **wstrzykiwań** sporządzony w sposób opisany poniżej (patrz punkt 6.6) zachowuje trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka).

Sporządzony roztwór do **infuzji** należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Sporządzony roztwór do **inhalacji** należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki szklane o pojemności nominalnej 10 mL, produkowane z rurek szklanych I klasy hydrolitycznej. Fiołki zamknięte są korkami z gumy bromobutyłowej i kapsłami aluminiowymi. Opakowanie zawiera 1 fiołkę lub 20 fiołek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór jest przeznaczony do jednorazowego użycia.

Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

Sporządzony roztwór należy przed użyciem obejrzeć w celu sprawdzenia, czy jest przejrzysty i czy nie znajdują się w nim nierozpuszczone cząstki. Roztwór można użyć tylko, jeśli jest przejrzysty i wolny od zanieczyszczeń.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Podanie dożylnie i domięśniowe

Roztwór do infuzji

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 mL wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając – nie dopuścić do spienienia roztworu. Roztwór ten rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 50 mL do 100 mL i podawać w infuzji dożyłnej.

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 mL wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając – nie dopuścić do spienienia roztworu. Roztwór ten rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 10 mL i podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym.

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych

Zawartość fiołki rozpuścić w około 2 mL wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając – nie dopuścić do spienienia roztworu. Roztwór ten można jeszcze rozcieńczyć wodą lub 0,9% roztworem chlorku sodu do około 5 mL.

Podanie wziewne

Roztwór do inhalacji

Odpowiednią dawkę kolistymetatu sodowego rozpuścić w 2 do 4 mL wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Podawać w inhalatorze.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/3665

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25.11.1975 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.03.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO