

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Promixin, 1 milion jednostek międzynarodowych (j.m.), proszek do sporządzania roztworu do nebulizacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 milion j.m., co odpowiada 80 mg kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do nebulizacji. Proszek ma barwę białą lub prawie białą.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Promixin jest wskazany 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 dotycząca właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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.

Zalecany zakres dawek:

Podawanie w postaci inhalacji

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥ 2 lat

1-2 mln j.m. dwa do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 mln j.m./dobę).

Dzieci w wieku < 2 lat

0,5-1 mln j.m. dwa razy na dobę (maksymalnie 2 mln j.m./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 dostosowanie dawki nie jest konieczne, jednak zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Sposób podawania

Lek Promixin przeznaczony jest do stosowania poprzez nebulizację, z użyciem odpowiedniego nebulizatora.

Poniżej przedstawiono parametry dotyczące uwalniania leku, określone w badaniach *in vitro* z zastosowaniem różnych nebulizatorów.

Parametr			Nebulizator			
			Respironics I-neb AAD		Pari LC plus z kompresorem TurboBoy S	Respironics Sidestream z kompresorem Portaneb
			z 0,3 ml (szarą) komorą na lek	z 0,5 ml (liliową) komorą na lek		
(a)	Rozkład wielkości kroplek (μm)	Mediana wielkości cząsteczki: d_{50}	4,34	4,81	4,78	3,32
(b)	Całkowita ilość leku uwolniona z ustnika nebulizatora (milion j.m.)		0,333	0,579	0,407	0,239
(c)	Udział masowy cząstek drobnych ($\% < 5\mu\text{m}$)		59,55	53,01	52,67	76,07
(d)	Całkowita ilość leku, którą otrzymuje pacjent (milion j.m. $< 5\mu\text{m}$)		0,198	0,307	0,214	0,182
(e)	Czas uwalniania (sekundy)		3 minuty, 36 sekund	8 minut, 29 sekund	7 minut, 4 sekundy	5 minut, 18 sekund
(f)	Szybkość podawania leku pacjentowi (milion j.m./min)		0,055	0,036	0,030	0,034
<ul style="list-style-type: none"> • Mierzone z zastosowaniem 1 miliona j.m. produktu Promixin rozpuszczonego w 1 ml (I-neb AAD) lub 3 ml (Pari LC plus i Sidestream) mieszaniny 50:50 wody do wstrzykiwań i 0,9% roztworu NaCl, do objętości zalecanej dla każdego nebulizatora. • TurboBoy S pracował pod ciśnieniem 1,2 bara oraz z wydajnością 4,5 l/min. Portaneb pracował pod ciśnieniem 0,8 bara oraz z wydajnością 6 l/min. • (d) oblicza się ze wzoru $(b) / 100 \times (c)$ • $(f) = (d) / (e)$ 						

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 (j.m.). Na oznakowaniu produktu podana jest liczba j.m. 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 kolistymetatu sodowego

Moc		≈ masa kolistymetatu sodowego [mg]*
j.m.	≈ 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 j.m. /mg

4.3 Przeciwwskazania

Promixin jest przeciwwskazany u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na kolistymetat sodowy i inne polimiksyne.

Kolistymetat sodowy zmniejsza ilość acetylocholino uwalnianej z presynaptycznych połączeń nerwowo-mięśniowych, dlatego też nie należy go stosować u pacjentów chorych na miastenię.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Skurcz oskrzeli

Podanie kolistymetatu sodowego metodą nebulizacji może wywoływać u pacjenta kaszel lub skurcze oskrzeli. Wskazane jest, aby pierwszą dawkę podać pod nadzorem lekarza. Wcześniejse zastosowanie leków rozszerzających oskrzela jest zalecane i powinno być standardem, szczególnie jeśli jest częścią aktualnego schematu leczenia. Należy zmierzyć wartość FEV₁ zarówno przed rozpoczęciem, jak i po zakończeniu stosowania leku. Jeśli kolistymetat sodowy wywołuje nadreaktywność oskrzeli u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej leków rozszerzających oskrzela, należy powtórzyć pomiar innym razem, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela. Nadreaktywności oskrzeli występująca po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela może świadczyć o nadwrażliwości i wówczas podawanie produktu Promixin należy przerwać. Występujący skurcz oskrzeli należy leczyć, jeśli jest to wskazane.

Nadreaktywność oskrzeli jako reakcja na leczenie kolistymetatem sodowym może rozwinąć się wraz z kontynuowaniem leczenia i zaleca się mierzenie wartości FEV₁ podczas regularnych wizyt lekarskich przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia.

Zaburzenia czynności nerek

Kolistymetat sodowy jest wydalany przez nerki i wykazuje toksyczny wpływ na nerki, jeśli osiąga wysokie stężenie w surowicy. Jest to mało prawdopodobne podczas stosowania leku w postaci inhalacji, jednak zaleca się oznaczanie stężenia kolistymetatu sodowego w surowicy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Toksyczny wpływ na nerki

Zaburzenia czynności nerek notowano zwykle po podaniu dożylnym lub domięśniowym większych niż zalecane dawek pacjentom z prawidłową czynnością nerek lub po niewłaściwym zmniejszeniu dawek podawanych dożylnie lub domięśniowo pacjentom z osłabioną czynnością nerek, lub jeśli pacjent jednocześnie przyjmował inne leki o działaniu nefrotoksycznym. Działanie to zwykle ustępuje po zaprzestaniu leczenia.

Neurotoksyczność

Po przedawkowaniu lub niewłaściwemu zmniejszeniu dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wystąpić duże stężenie kolistymetatu sodowego w surowicy po podaniu dożylnym lub domięśniowym, co może prowadzić do neurotoksyczności. Jednoczesne stosowanie z niedepolaryzującymi środkami rozkurczającymi mięśnie lub z antybiotykami wykazującymi podobne działanie neurotoksyczne może również prowadzić do neurotoksyczności. Zmniejszenie dawki kolistymetatu sodowego może zmniejszyć takie objawy. Notowane objawy neurotoksyczności obejmują: zawroty głowy, przemijające drętwienie twarzy, niewyraźna mowa, niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia widzenia, splątanie, psychoza i bezdech (patrz także punkt 4.5).

Porfiria

Zachować szczególną ostrożność stosując produkt u pacjentów z porfirią.

Oporność mikrobiologiczna

Obserwowano nabytą oporność na kolistymetat sodowy śluzowego szczepu *Pseudomonas aeruginosa*. U pacjentów leczonych długotrwale należy przeprowadzić badanie wrażliwości podczas regularnych wizyt kontrolnych i jeśli pacjent odczuwa nasilenie objawów (patrz punkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na wpływ kolistymetatu sodowego na uwalnianie acetylocholino, niedepolaryzujące leki rozkurczające mięśnie należy stosować u pacjentów przyjmujących Promixin z zachowaniem szczególnej ostrożności, gdyż ich działanie może być wydłużone (patrz punkt 4.4).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania kolistymetatu sodowego podawanego drogą wziewną i innych leków o działaniu nefrotoksycznym lub neurotoksycznym (np. cefalotyna sodowa, aminoglikozydy, niedepolaryzujące leki rozkurczające mięśnie), w tym podawanych dożylnie i domięśniowo (patrz punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Bezpieczeństwo stosowania u kobiet w ciąży nie zostało ustalone. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego. Jednakże udowodniono, że kolistymetat sodowy przenika przez łożysko i w konsekwencji istnieje ryzyko toksycznego wpływu na płód, jeśli lek stosowany jest w ciąży. Promixin należy stosować w czasie ciąży jedynie wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko.

Kolistymetat sodowy przenika do mleka matki; nie zaleca się karmienia piersią podczas terapii lekiem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po pozajelitowym podaniu kolistymetatu sodowego notowano neurotoksyczność, charakteryzującą się zawrotami głowy, splątaniem czy zaburzeniami widzenia. Jeśli takie objawy występują, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi po nebulizacji kolistymetatu sodowego są kaszel i skurcz oskrzeli (objawiające się uciskiem w klatce piersiowej zwiększeniem wartości FEV₁), odnotowane u około 10% pacjentów (patrz także punkt 4.4).

Działania niepożądane przedstawione są zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz z częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych jest następująca:

- bardzo często ($\geq 1/10$)
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Notowane działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka skórna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Kaszel, ucisk w klatce piersiowej, zwężenie oskrzeli lub skurcz oskrzeli
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Nieznana	Owrzodzenie (ból) gardła lub jamy ustnej

Jeśli wystąpi reakcja nadwrażliwości, taka jak wysypka skórna, leczenie kolistymetatem sodowym należy przerwać.

Owrzodzenie gardła lub jamy ustnej może być spowodowane nadwrażliwością lub nadkażeniem drożdżakami z gatunku *Candida*.

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

Departament 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować bezdech, osłabienie mięśni, zawroty głowy, przemijające drętwienie twarzy, niewyraźną mowę, niestabilność naczynioruchową, zaburzenia widzenia, splątanie, psychozę lub niewydolność nerek.

Nie ma antidotum. Leczenie przedawkowania polega na podtrzymywaniu czynności życiowych i działaniach zwiększających klirens kolistymetatu sodowego, tj. wymuszona diureza osmotyczna z zastosowaniem mannitolu, dializa otrzewnowa lub przedłużona hemodializa.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwbakteryjne, polimiksyny.

Kod ATC: J01XB01

Ogólne właściwości

Mechanizm działania

Kolistymetat sodowy jest prolekiem kolistyny, antybiotykiem polimiksynowym (należącym do grupy polimiksyny E). Ma budowę polipeptydową i jest otrzymywany ze szczepu *Bacillus polymyxa var. colistinus*.

Antybiotyki polimiksynowe są substancjami powierzchniowo czynnymi, działającymi poprzez wiązanie z błoną komórkową, co prowadzi do zmiany jej przepuszczalności oraz śmierci komórki bakteryjnej. Polimiksyny działają bakteriobójczo na bakterie Gram-ujemne, z hydrofobową błoną zewnętrzną.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Polimiksyny wykazują zależne od stężenia działanie bakteriobójcze na wrażliwe bakterie.

Mechanizmy oporności

Oporność rozwija się ze względu na modyfikacje lipopolisacharydów (LPS) lub innych składników błony komórkowej bakterii.

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 jeśli miejscowo występująca oporność jest na takim poziomie, że użyteczność leku co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń, jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe

Acinetobacter spp.

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (dawniej *Alcaligenes xylosoxidans*)

Drobnoustroje o oporności wrodzonej

Burkholderia cepacia i gatunki pokrewne

Proteus spp.

Providencia spp.

Serratia spp.

Oporność

Nabytą oporność śluzowego szczepu *Pseudomonas aeruginosa* na kolistymetat sodowy notowano w około 3% przypadków. Jednakże miejscowe wskaźniki oporności mogą się różnić, możliwe są również wysokie wskaźniki (patrz punkt 4.4).

Oporność krzyżowa

Nie występuje oporność krzyżowa bakterii między polimiksynami i innymi grupami antybiotyków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie z przewodu pokarmowego jest nieznaczne, toteż jest mało prawdopodobne, aby połknięcie kolistymetatu sodowego znajdującego się w części nosowej gardła zwiększało stopień narażenia ogólnoustrojowego.

Wchłanianie leku po podaniu wziewnym związane jest z rodzajem nebulizatora, wielkością kroplek aerozolu oraz zmianami chorobowymi w płucach.

Farmakokinetyka

Badania z udziałem zdrowych ochotników, którzy przyjmowali kolistymetat sodowy drogą wziewną, wykazały, iż C_{max} polimiksyny E1 (składnik czynny) mieści się w zakresie pomiędzy 40,0 a 69,9 ng/ml, a AUC pomiędzy 350 a 668 ng/ml/h w zależności od nebulizatora, objętości wypełnienia i stężenia, które zmienia się w zakresie od 0,3 do 2 milionów j.m. Okres półtrwania wynosił około 5,2 godziny. Całkowita dostępność biologiczna wynosi pomiędzy 5 a 18%, w zależności od nebulizatora. Wartość AUC po podaniu dożylnym dawki 0,5 miliona j.m. wynosi 3352 ng/ml/h a C_{max} 1232 ng/ml.

Metabolizm

W warunkach *in vivo* kolistymetat sodowy przekształca się w zasadę.

Eliminacja

Nie ma danych na temat eliminacji kolistymetatu sodowego po podaniu metodą nebulizacji.

Po podaniu dożylnym lek jest wydalany głównie przez nerki; 62% dawki podanej pozajelitowo pojawia się w moczu w ciągu 8 godzin, a około 80% - w ciągu 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania na zwierzętach, dotyczące stosowania kolistymetatu sodowego, nie wykazują niekorzystnego wpływu na płodność ani na rozwój embrionalno-płodowy. Nie prowadzono badań w okresie przed- i pourodzeniowym.

Brak danych dotyczących możliwej genotoksyczności i rakotwórczości kolistymetatu sodowego. W badaniach *in vitro* wykazano, że kolistyna indukuje aberrację chromosomów w ludzkich limfocytach, co może być związane z redukcją indeksu mitotycznego, co również obserwowano. Inne badania nie wykazały działania mutagennego kolistyny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Dodanie innych antybiotyków do roztworu produktu Promixin może prowadzić do wytrącania się.

Tego produktu leczniczego nie należy mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem: 2 lata.

Po rekonstytucji:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną w temperaturze pokojowej przez maksymalnie 24 godziny.

Pacjentom samodzielnie stosującym leczenie antybiotykiem w aerozolu należy zalecić zużycie roztworów niezwłocznie po przygotowaniu. Jeśli nie jest to możliwe, roztworów nie należy przechowywać dłużej niż przez 24 godziny w lodówce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt pakowany jest w fiołki z bezbarwnego szkła (typu I), z korkiem z gumy chlorobutylowej (typu I) i aluminiowym wieczkiem typu *tear-off*. Tekturowe pudełko zawiera 30 fiołek i Promixin Disc przeznaczony do stosowania z urządzeniem I-neb AAD.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Promixin można rozpuszczać w wodzie do wstrzykiwań - powstaje klarowny, bezbarwny do jasno żółtego, hipotoniczny roztwór, lub w mieszaninie 50:50 wody do wstrzykiwań i 0,9% roztworu NaCl - powstaje klarowny, bezbarwny do jasnożółtego, izotoniczny roztwór. Po rozpuszczeniu Promixin można podawać za pomocą typowego nebulizatora stosownego do podawania roztworów antybiotyków.

Roztwór należy zastosować natychmiast po rozpuszczeniu. Jeśli nie jest to możliwe, roztwory należy przechowywać w lodówce i zużyć w ciągu 24 godzin. Jakikolwiek nieużyte pozostałości roztworu w nebulizatorze należy zniszczyć po zastosowaniu. Promixin dostarczany jest z Promixin Disc, przeznaczonym do stosowania z urządzeniem I-neb AAD. W celu uzyskania informacji dotyczących zastosowania produktu Promixin z urządzeniem I-neb AAD, należy zapoznać się z instrukcją dołączoną do wyrobu.

Typowe nebulizatory działają na podstawie ciągłego przepływu i prawdopodobne jest uwalnianie nebulizowanych leków do środowiska. Jeśli Promixin podaje się za pomocą typowego nebulizatora, należy to robić w dobrze przewietrzonym pomieszczeniu, szczególnie dotyczy to szpitali, gdzie różni pacjenci mogą używać nebulizatorów w tym samym czasie. Można stosować rurki lub filtry, aby zapobiec zanieczyszczeniu środowiska aerozolem.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Profile Pharma Limited
Bicentennial Building, Southern Gate, Chichester,
West Sussex, PO19 8EZ
Wielka Brytania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17525

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

02.12.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

10.03.2015 r.