

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. Заштитено име на медицинскиот производ
Colistin/Norma[®] 1.000.000 I.U./вијала, прашок за раствор за инфузија
Colistin/Norma[®] 1.000.000 I.U./вијала, прашок за раствор за инхалирање

2. **КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ**
Секоја вијала содржи 1.000.000 интернационални единици (MIU) колистиметат натриум.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.
Прашок за раствор за инхалирање.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Colistin/Norma[®] со парентерална администрација се индицира кај возрасни и деца вклучително и новороденчиња за третирање на сериозни инфекции настанати поради селектирани аеробни Грам-негативни патогени кај пациенти со ограничени опции за третирање (видете ги деловите 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Colistin/Norma[®] со инхалација се индицира кај возрасни и деца за справување со пулмонални инфекции настанати поради *Pseudomonas aeruginosa* кај пациенти со цистична фиброза (видете дел 5.1).

Треба да се земат во предвид официјалните насоки за соодветната употреба на антибактериските агенси.

4.2. Дозирање и метод на администрација СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА

За да се утврди дозата која ќе се администрира и времетраеето на третманот треба да се земе во предвид сериозноста на инфекцијата како и клиничкиот одговор. Треба да се придржувате до терапевтските насоки.

Дозата се искажува во интернационални единици (IU) на колистиметат натриум (CMS):
На крајот од вој дел дадена е табела за конверзија од CMS во IUmgна CMS како и во mg на основна активност на колистин (CBA).

Дозирање

Следниве препорачани дози се утврдени врз основа на ограничени за популациско-фармакокинетски податоци кај критично болни пациенти (видете дел 4.4):



6/11/22

Возрасни и адолесценти:

Доза на одржување изнесува 9 MIU/ден и се аплицира поделена во 2-3 дози.

Кај пациенти кои се критично болни треба да се аплицира ударна доза од 9 MIU .

Не е утврден најсоодветниот временски интервал од ударната доза до првата доза за одржување.

Моделирањето укажува дека кај некои пациенти со добра ренална функција случаи можно е да е потребна ударна доза и доза за одржување до 12 MIU . Клиничкото искуство со таквите дози сепак е екстремно ограничено, а не е утврдена безбедноста.

Ударната доза може да се примени кај пациенти со нормална и нарушена работа на бубрезите, вклучително и оние кои се на дијализа.

Нарушена работа на бубрезите

Кај пациенти со нарушена работа на бубрезите потребно е да се прилагоди дозата, но достапни се многу ограничени фармакокинетски податоци за употреба на лекот кај пациентите со нарушена работа на бубрезите.

Следниве прилагодувања на дозите се препорачуваат како насоки:

Се препорачува редуцирања на дозата за пациентите со клиренс на креатинин <50 ml/min:

Се препорачува дозирање од два пати на ден

клиренс на креатинин (ml/min)	Дневна доза
<50-30	5,5-7,5 MIU
<30-10	4,5-5,5 MIU
<10	3,5 MIU

MIU = милион IU

Хемодијализа и континуирана хеми(диа)филтрација

Се смета дека Колистин се дијализира преку конвенционална хемодијализа и континуирана веновенозна хемо(диа)филтрација (CCVHF/CCVHDF). Постојат многу ограничени податоци од фармакокинетски студии на население и тоа од многу мал број на пациенти на дијализа. Не може да се дадат цврсти препораки за дозата . Може да се земат во предвид следниве режими на дозирање:

Хемодијализа (HD)

Денови без хемодијализа: 2,25 MIU/ден (2,2-2,3 MIU /ден)

Се препорачува дозирање два пати на ден.

Денови со хемодијализа: 3 MIU /ден се даваат по хемодијализата.

CCVHF/CCVHDF

Како кај пациенти со нормална ренална функција. Се препорачува дозирање три пати на ден.



Нарушена работа на црниот дроб

Нема податоци за пациенти со нарушена работа на црниот дроб. Се препорачува претпазливо да се администрира колистиметат натриум кај овие пациенти.

Постари лица

Не се смета дека е потребно прилагодување на дозите за постари лица со нормална ренална функција.

Педијатриска популација

Достапни се многу ограничени податоците во врска со режимот на дозирање кај педијатриска популација. Треба да се земе во предвид реналната зрелост при избор на дозата. Дозата треба да се одреди според телесната тежина.

Деца <40 kg

75.000-150.000 IU/kg/ден, поделено во 3 дози.

За деца со телесна тежина над 40 kg, треба да се земат предвид препораките за дозирање за возрасни.

Пријавена е употреба на дози >150.000 IU/kg /ден кај деца со цистична фиброза.

Нема податоци во врска со употребата или големината на ударната доза кај критично болните деца.

Инtrateкална и интравентрикуларна администрација (CNS)

Врз основа на ограничените расположиви податоци, за возрасни се препорачуваат следните дози:

Интравентрикуларна администрација

125.000 IU/ден

Инtrateкалните дози не треба да ги надминуваат оние дози кои се препорачани за интравентрикуларна употреба.

Нема конкретни препораки за дозирање кај деца за инtrateкална и интравентрикуларна апликација на лекот. патеки на администрирање.

Начин на употреба

Colistin/Norma[®] 1.000.000 IU/вијала, прашок за раствор за инјектирање се администрира со инјекција. Исто така, може да се администрира преку инфузија во перитонеалната празнина или во плеуралната празнина. За подготвување на растворите, видете дел 6.6.

Colistin/Norma[®] 1.000.000 IU/ вијала, прашок за растовор за инфузија се администрира интравенски како бавна инфузија во период од 30 до 60 минути.

Пациентите со тоталноимплантиран венски пристап (TIVAD) може да толерираат болус инјекција до 2 милиони единици во 10ml која се дава во период од најмалку 5 минути (видете дел 6.6).

Во водени раствори колистиметат натриум подлежи на хидролиза до активна супстанција колистин. За подготвување на дозата, особено каде што е потребна комбинација на повеќе



ампули, потребно е да се направи реконституција на потребната доза користејќи строго асептичка техника (видете дел 6.6).

Табела за конверзија на дозата:

Во ЕУ, дозите на колистиметат натриум (CMS) мора да се препишуваат и администрираат само како Интернационални единици –International Units (IU). На налепницата на производот е наведен бројот на IU во една вијала.

Пријавени се забуни и грешки при дозирање поради различно изразување на дозите во смисол на јачината на лекот. Во САД и во другие делови од светот, дозата се изразува како милиграми колистин базична активност (mg CBA).

Следнава табела за конверзија се користи заради информирање и вредностите мора да се сметаат како номинални и приближни.

CMS табела за конверзија

Моќност		≈ маса на CMS (mg)*
IU	≈ mg CBA	
12500	0,4	1
150000	5	12
1000000	34	80
4500000	150	360
9000000	300	720

Номинална јачина на лекот = 12500 IU/mg

ИНХАЛАЦИЈА СО АЕРОСОЛ

Се препорачува колистиметат натриум (CMS) да се администрира под надзор на лекар со соодветно искуство во областа.

Дозирање

Дозирањето може да се прилагоди во зависност од сериозноста на состојбата и клиничкиот одговор.

Препорачани дози:

Администрација преку инхалација

Возрасни, адолесценти и деца ≥ 2 години

1-2 MIU два до три пати на ден (макс. 6 MIU /ден)

Деца < 2 години

0.5 – 1 MIU два пати на ден (макс. 2 MIU /ден).

Треба да се придржувате до соодветните клинички насоки за режимот на третманот, вклучително и времетраењето на третманот, периодичност и ко-администрација на други анти-бактериски лекови.



Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата.

Нарушена функција на бубрезите

Не се смета за неопходно прилагодување на дозата, сепак се советува внимателност кај пациентите со нарушена ренална функција (видете делови 4.4 и 5.2).

Нарушена функција на црниот дроб

Не е потребно прилагодување на дозата.

Начин на администрација

Употреба преку инхалација.

Во воден раствор, колистиметат натриум хидролизира до активната супстанција колистин. Видете го делот 6.6 за посебни мерки на претпазливост за отстранување и справување со реконституирани раствори.

Доколку се употребуваат други лекови, истите треба да се администрираат според препорака на лекарот.

Видете погоре Табела за конверзија на дозите.

4.3. Контраиндикации

Хиперсензибилност на колистиметат натриум (колистин) или на полимиксин В.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Треба да се обрне внимание на интравенски ко-администрирање на колистиметат натриум со други антибактериски лекови, кога тоа е можно, при што треба да се земат во предвид преостанатата осетливост на патогенот(патогените) на третманот. Бидејќи е пријавено развивање на резистентност на интравенски колистин, особено кога се употребува како монотерапија, ко-администрирањето со други антибактериски лекови треба да се земе во предвид со цел да се спречи појаванарезистентност.

Достапни се ограничени клинички податоци за ефикасноста и безбедноста на интравенска апликација на колистиметат натриум. Препорачаните дози кај сите суб-популации исто така се темелат на лимитирани податоци (клинички и фармакокинетски / фармакодинамски податоци). Особено се ограничени податоците за безбедноста при користење на големи дози (>6 MIU/ден) и употребата на ударна доза, и за специјални популации (пациенти со ренални нарушувања и педијатриска популација). Колистиметат натриум треба да се употребува само кога другите антибиотици кои се почесто препишувани, не се ефективни или нивната употреба не е соодветна.

Треба да се следи реналната функција на почетокот и редовно во текот на третманот и тоа кај сите пациенти. Дозата на колистиметат натриум треба да се прилагоди согласно креатинин клиренсот (видете дел 4.2). Пациентите кои се хиповолемични или оние кои примаат други потенцијално нефротоксични лекови се изложени на зголемен ризик од нефротоксичност од колистин (видете дел 4.5 и 4.8). Во некои студии нефротоксичноста е пријавена дека се поврзува со кумулативната доза и времетраењето на третманот.



Користа од продолжено траење на третманот треба да се балансира со потенцијално зголемениот ризик од ренална токсичност.

Се советува претпазливост при администрирањето на колистиметат натриум кај новородени <1 година, бидејќи реналната функција се уште не е целосно созреана кај оваа возрасна група. Исто така, не се познати ефектите на несозреаната ренална и метаболна функција врз конверзијата на колистиметат натриумот во колистин.

Во случај на алергиска реакција, треба да се прекине со третманот со колистиметат натриум и да се преземат соодветни мерки.

Пријавено е дека високите серумски концентрации на колистиметат натриум, кои може да се резултат од предозирање или неприлагодување на дозата кај пациентите со ренални нарушувања, може да доведат до појава на невротоксични ефекти како фацијална парестезија, мускулна слабост, вертиго, нарушен говор, вазомоторна нестабилност, нарушувања на видот, конфузија, психоза и апнеа. Треба да се мониторира заради појава на периорална парестезија и парестезии во екстремитетите, што се знаци за предозирање (видете дел 4.9).

Познато е дека колистиметат натриум го редуцира пресинаптичкото ослободување на ацетил-холин во невро-мускулната врска и треба многу внимателно да се користи кај пациенти со миастенија гравис и само доколку е навистина потребно.

Пријавена е појава на респираторен застој после интрамускулна администрација на колистиметат натриум. Нарушената ренална функција ја зголемува можноста за апнеа и невромускулна блокада по администрирање на колистиметат натриум.

Кај пациентите со порфирија колистиметат натриум треба да се користи голема претпазливост.

Пријавени се случаи на појава на антибиотско асоцирани колитис и псевдомембранозен колитис кај речиси сите антибактериски лекови и може да се појават и со колистиметат натриум. По степенот на сериозност, тие може да варираат од умерени до животозагрозувачки. Многу е важно да се земе во предвид оваа дијагноза кај пациенти кои развиваат дијареја во текот или по употребата на колистиметат натриум (видете дел 4.8). Треба да се земе во превид прекинување на терапијата и администрирање на специфичен третман за *Clostridium difficile*. Не треба да се даваат медицински производи кои ја инхибираат перисталтиката.

Интравенски колистиметат натриум не ја преминува бариерата меѓу крвта и мозокот до клинички значаен степен. Употребата на интратекална или интравентрикуларна администрација на колистиметат натриум во третирањето на менингитис не била детално испитана во клиничките студии и достапни се само во извештаи за случаи. Податоците околу дозирањето исто така се многу ограничени. Најчесто забележано несакано дејство при администрација на колистиметат натриум е асептичен менингитис (видете дел 4.8).



При инхалација на антибиотици може да настане бронхоспазам. Може да се превенира или третира со употреба на соодветни бета-агонисти. Доколку состојбата стане загрижувачка овој третман треба да се прекине.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Мерки на претпазливост треба да се превземат при истовремена употреба на интравенска апликација на колистиметат натриум и други лекови кои се со јако нефро или невротоксично дејство.

Мерки на претпазливост треба да се превземат и при истовремена употреба со други фармацевтски форми на колистиметат натриум бидејќи нема доволно искуство и постои можност од кумулативна токсичност.

Не се спроведени *in vivo* студии за интеракција. Не е разјаснет механизмот на конверзија на колистиметат натриум во активна супстанција, колистин. Механизмот на клиренс на колистин, вклучително и ренална елиминација, исто така не е познат. Колистиметат натриум ниту колистин не ја индуцира активност на ниту еден P450 (CYP) ензим од тестирани (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4/5) кај *in vitro* студиите на хумани хепатоцити.

Треба да се има во предвид потенцијалниот ризик од интеракциите помеѓу лековите при ко-администрирање на **Colistin/Norma[®]** со лекови кои се инхибитори или индуктори на ензимите кои учествуваат во метаболизмот на лекот или лекови кои се знае дека се супстрати заренални механизми за транспорт.

Поради ефектот на колистинот врз ослободувањето на ацетилхолинот, треба внимателно да се користат не-деполяризирачки релаксанти за мускули кај пациенти кои примаат колистиметат натриум, бидејќи нивните ефекти може да се пролонгираат (видете дел 4.4).

Поради ефектите на колистиметат натриум и макролидите, како што се азитромицин и кларитромицин, флуорокинолони како што се норфлокасин и ципрофлоксацин треба да се земаат внимателно кај пациентите со миастениа гравис (видете дел 4.4).

Треба да се избегнува истовремена употреба на колистиметат натриум со други медицински производи со нефро- и/или невротоксичен ефект. Тука спаѓаат и аминогликозиди како што се гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин. Може да се зголеми ризикот од нефротоксичност доколку се дава истовремено со цефалоспорински антибиотици.

4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Нема соодветни податоци од употребата на колистиметат натриум кај бремени жени. Студиите со употреба на единечна доза кај луѓе покажуваат дека колистиметат натриум ја минува бариерата на плацентата и може да постои ризик од фетална токсичност доколку се даваат повеќекратни дози на бремени жени. Студиите врз животни не се доволни за да го покажат ефектот на колистиметат натриум врз репродукцијата и развојот (видете дел 5.3. Податоци за претклиничка безбедност). Колистиметат натриум треба да се користи



при бременост само доколку придобивките за мајката го надминуваат потенцијалниот ризик по фетусот.

Колистиметат натриум се излачува во мајчиното млеко. Тој треба да се администрира кај жена доилка само доколку е навистина потребно.

4.7 Влијанија врз способност за возење и управување со машини

При парентерална терапија со колистиметат натриум може да се јави невротоксичност со појава на вртоглавица, конфузија или нарушување на видот. Пациентите треба да бидат предупредени да не возат ниту да управуваат со машини доколку се појават вакви ефекти.

4.8 Несакани реакции

Системска терапија

Веројатноста од појава на несакани реакции може да биде поврзана со возраста, реналната функција и состојбата на пациентот.

Кај пациентите со цистична фиброза пријавени се невролошки појави до 27% од пациентите. Вообичаено тие се благи и се решаваат за време или кратко после третманот.

Невротоксичноста може да се поврзе со предозирање, пропуст во намалување на дозата кај пациентите со ренална инсуфициенција и истовремена употреба на лекови за невромускулна блокада или други лекови со слични невролошки ефекти. Редуцирањето на дозата може да ги олесни симптомите. Ефектите може да вклучуваат апнеа, минливи сензорни нарушувања (како што е фацијална парестезија и вертиго) и ретко, вазомоторна нестабилност, нарушен говор, нарушен вид, конфузија или психоза.

Пријавени се несакани ефекти на реналната функција кои вообичаено следат по употреба на повисоки дози од препорачаните кај пациенти со нормална ренална функција, или ненамалаување на дозата кај пациенти со нарушена ренална функција или во текот на истовремена употреба со други нефротоксични лекови. Ефектите вообичаено се реверзибилни по прекинување на терапијата.

Кај пациенти со цистична фиброза, кои го примаат лекот во препорачани дози, ретко се појавуваат нефротоксични ефекти (помалку од 1%). Кај тешко болни, хоспитализирани пациенти, кои немаат цистична фиброза, знаци на нефротоксичност се пријавени кај околу 20% од пациентите.

Пријавени се реакции на хиперсензибилност, вклучително и осип на кожата и висока температура по употреба на лекот. Ако се појават вакви реакции треба да се прекине со третманот.

Може да настане локална иритација на местото на инјектирање.

Терапија со инхалација

Инхалацијата може да предизвика кашлање или бронхоспазам.



Пријавени се случаи на воспаление на грло или устата, како последица на инфекција со *Candida albicans* или пречувствителност на лекот. Хиперсензибилноста може да индуцира и осип на кожата. Доколку ова се појави треба да се прекине со терапијата.

Пријавување на суспектни несакани реакции

Пријавувањето на несакани реакции по пуштањето на лекот во промет е од битно значење. Тоа овозможува континуирано следење на корист /ризик балансот кај медицинскиот производ. Потребно е здравствените работници да ги пријавуваат сите сомнителни несакани реакции преку националниот центар за фармаковигиланца.

Несаканите реакции од лекот може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Предозирањето може да резултира во невромускулна блокада што може да предизвика мускулна слабост, апнеа и можен респираторен застој. Предозирањето може исто така да предизвика и акутноренално затајување со намалување на мокрењето и зголемување на серумските концентрации на BUN и креатинин.

Нема специфичен антидот, предозирањето се решава со супортивна терапија. Може да се преземат мерки за зголемување на елиминацијата на колистин како на пример манитол индуцирана диуреза, пролонгирана хемодијализа или перитонеална дијализа, но не е позната ефикасноста.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1. Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антибактериски лекови за системска употреба, други антибактериски лекови, полимиксини.

АТЦ Код: J01XB01

Механизам на дејство

Колистинот е цикличен полипептиден антибактериски лек кој и припаѓа на групата на полимиксини. Полимиксините делуваат така што ја оштетуваат клеточната мембрана и што резултира со физиолошките ефекти кои се смртоносни по бактеријата. Полимиксините делуваат селективно на аеробни Грам-негативни бактерии кои имаат хидрофобна надворешна мембрана.

Резистентност

Резистентните бактерии се карактеризираат со модификација на фосфатните групи на липополисахариди кои се заменуваат со етанолмин или аминокиселини. Природно отпорните Грам-негативни бактерии, како што се *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*,



покажуваат комплетна супституција на липидниот фосфат со етанолмин или аминокарабиноза.

Се очекува вкрстена резистентност меѓу colistin (polymyxin E) и polymyxin B . Бидејќи механизмот на дејство на полимиксините е различен од тој на други антибактериски лекови, резистентноста на колистин и полимиксин споредгоренаведениот механизам не се очекува да резултира во резистентност на други класи на лекови.

Фармакокинетски/фармакодинамиски однос PK/PD

Пријавено е дека полимиксините имаат концентрационо-зависен бактерициден ефект врз чувствителните бактерии к. Се смета дека вредностите за fAUC/MIC се во корелација со клиничката ефикасност.

Гранични вредности според EUCAST

	Осетлив (S)	Резистентен (R) ^a
Acinetobacter	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
Enterobacteriaceae	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
Pseudomonas spp	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$

^a: граничните вредности се однесуваат на дози од 2-3 MIU x 3. Може да биде потребна ударна доза од 9 MIU.

Осетливост

Преваленцата на стекната резистентност може да варира географски и временски за одредени видови и пожелни селокални информации за резистентност, особено за третман на сериозни инфекции. Доколку е потребно треба да се побара совет од експерт кога локалната преваленца на резистентност е таква што е доведена во прашање ефикасноста на лекот за некои видови на инфекции.

Најчесто осетливи специеси
Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenza
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa
Специеси за кои стекнатата резистентност може да биде проблем
Stenotrophomonas maltophilia
Achromobacter xylosoxidans (поранешен Alcaligenes xylosoxidans)
Инхерентно резистентни организми
Burkholderia cepacia и сродни видови
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp



5.2. Фармакокинетски карактеристики

Апсорпција

Ограничени се информациите за фармакокинетиката на колистиметат натриум (CMS) и колистин. Има индикации дека фармакокинетиката кај критично болните пациенти се разликува од онаа кај пациенти со помалку сериозни физиолошки нарушувања и од таа на здравие волонтери. Следниве податоци се темелат на студии кои користат HPLC за да се одредат концентрациите на CMS /колистин во плазма.

По инфузија на колистиметат натриум инактивниот про-лек се конвертира во активен колистин. Максимални плазма концентрации на колистин се постигнуваат со задоцнување до 7 часа по администрацијата на колистиметат натриум кај критично болни пациенти.

Кај нормалните пациенти не се апсорбира преку гастроинтестиналниот тракт до некој значителен степен.

При апликација со небулизатор, пријавена е варијабилна апсорпција која може да зависи од големината на аеросолните честички, типот на небулизаторот и состојбата на белите дробови. Во студиите спроведени на здрави доброволци и пациенти со различни инфекции биле регистрирани серумски концентрации од нула до потенцијално терапевтски вредности од 4 mg/l или повеќе. Оттаму, секогаш треба да се има предвид можноста за системска апсорпција лекот при инхалациона терапија.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на колистин кај здравите субјекти е низок и соодветствува на екстрацелуларната течност (ECF). Волуменот на дистрибуција релативно се зголемува кај критично болните пациенти. Врзувањето за плазма протеините е умерено и се намалува при повисоки концентрации. Во отсуство на менингеално воспаление, пенетрацијата во цереброспиналната течност (CSF) е минимална, но се зголемува во присуство на менингеално воспаление.

При апликација на клинички релевантни дози и CMS и колистин покажуваат линеарна фармакокинетика.

Елиминација

Се проценува дека околу 30% од колистиметат натриум се конвертира во колистин кај здравите пациенти, додека неговиот клиренс зависи од клиренсот на креатининот и како што се намалува реналната функција поголем дел од CMS се конвертира во колистин. Кај пациентите со многу слаба ренална функција (со клиренс на креатининот < 30 мл/мин), степенот на конверзија може да биде висок дури од 60% до 70%. CMS претежно се елиминира преку бубрезите со гломеруларна филтрација. Кај здравите пациенти, 60% до 70% од CMS се исфрла непроменет преку урината во период од 24 часа.

Елиминацијата на активен колистин не е целосно разјаснета. Колистинот подлежи на обемна ренална тубуларна ре-апсорпција и може да биде елиминиран по не-ренален пат или да подлежи на ренален метаболизам со потенцијален ризик од ренална акумулација.



Колистин клиренсот се намалува при ренално нарушување, најверојатно поради зголемена конверзија на CMS.

Според извештаите кај здрави субјекти и кај оние со цистична фиброза полу-животот на колистин изнесува околу 3 до 4 часа, соодветно, при што тоталниот клиренс е околу 3 L/h. Кај критично болните пациенти, пријавено е дека полу-животот се пролонгира за околу 9-18 часа.

5.3. Претклинички податоци за безбедност на лекот

Ограничени се податоците за потенцијална генотоксичност на колистиметат натриум додека пак недостасуваат податоци за канцерогеност. Се покажало дека колистиметат натриум индуцира хромозомски аберации кај хумани лимфоцити, *in vitro*. Овој ефект може да е поврзан со редукција на индексот на митоза, што исто така било забележано.

Студиите за репродуктивна токсичност кај стаорците и глувците не индицираат тератогенини својства. Сепак, кога колистиметат натриум се аплицира интрамускулно со 4,15 и 9,3 mg/kg во тек на органогенеза кај зајаци, резултирал во talipes varus кај 2,6 и 2,9% од фетусите, соодветно. Овие дози се за 0,5 и 1,2 пати поголеми од максималната препорачана доза за луѓе. Исто така, е забележана зголемена ресорпција при употреба на доза од 9,3 mg/kg.

Нема дополнителни претклинички податоци за на лекот кои се од значење за оној што го препишува лекот, а кои би биле дополнителни и кои произлегуваат од изложеноста на пациентите и кои веќе се вклучени во други делови од Збирниот извештај.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Нема

6.2 Инкомпатибилност

Треба да се избегнуваат мешани инфузии, инјекции и раствори за небулизатор во кои има колистиметат натриум.

6.3 Рок на траење

Пред отворање:

3 години

Реконституиран раствор:

Хидролизата на колистиметат значително се зголемува кога се реконституира и се раствара под неговата критична мицеларна концентрација од околу 80000 IU/ml.

Растворите под оваа концентрација треба веднаш да се користат.

Хемиската и физичката стабилност на реконституираниот раствор во оригиналната ампула, за раствори за болус инјекција или инхалација, со концентрација ≥ 80000 IU/ml, е докажана до 24 часа на температура од 2 -8°C.



Од микробиолошка гледна точка производот треба веднаш да се користи, освен доколку начинот на отворање / реконституција / растворање го исклучива ризикот од микробиолошка контаминација,.

Доколку не се користи веднаш, времето на чување и условите на чување при-употреба се одговорност на корисникот.

Растворите за инфузија, кои биле растворени над оригиналниот волумен на ампулата и/или се со концентрации <80000 IU/ml, треба веднаш да се употребат.

Растворите за интратекална и интравентрикуларна администрација, по реконституција, треба веднаш да се употребат.

Раствори за инфузија во перитонеалната празнина или плеуралната празнина, после реконституција треба веднаш да се употребат.

6.4 Специјални мерки на претпазливост при чување

Не го чувајте производот на температура над 25⁰С. Чувајте ги ампулите во надворешното пакување.

За начинот на чување на растворите по реконституција, видете го дел 6.3

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Colistin/Norma[®] 1.000.000 IU/вијала, прашок за растворање за инфузија

Картонска кутија која содржи една стаклена вијала, запечатена со капаче кое се отвора и упатство како составен дел од пакувањето.

Colistin/Norma[®] 1.000.000 IU/вијала, прашок за растворање за инхалирање

Картонска кутија која содржи триесет стаклени вијали, запечатени со капаче кое се отвора и упатство како составен дел од пакувањето.

6.6 Инструкции за употреба – ракување

Подготовка на раствор за интрамускулна администрација

Содржината на ампулата се раствора во 2-2,5 ml стерилна вода за инјектирање или изотоничен раствор на натриум хлорид. Изотоничен раствор на декстроза или вода за инјектирање исто така може да се користи, по дискреција на лекарот.

Подготовка на раствор за болус инјекција

Содржината на ампулата се раствора во не повеќе од 10 ml вода за инјектирање или 0,9% раствор на натриум хлорид.



Подготовка на раствор за инфузија

Содржината на ампулата се раствора во не повеќе од 10 ml вода за инјектирање или 0,9% раствор на натриум хлорид. За инфузија, содржината на рекостируираната ампула може да се раствори, вообичаено со 50 ml 0,9% натриум хлорид.

При интратекална и интравентрикуларна администрација, волуменот кој се администрира не треба да надминува 1 ml (концентрација по реконституција 125000 IU/ml).

За подготовка на раствор за инфузија за перитонеалната празнина или плеуралната празнина содржината на ампулата се раствора во не повеќе од 10 ml стерилен изотоничен раствор од натриум хлорид. Содржината на рекостируираната ампула се раствора, со 50 ml стерилен изотоничен раствор на натриум хлорид.

Припрема на раствор за инхалација

Растворите ја содржината на ампулата или во вода за инјектирање за да добиете хипотоничен раствор или во мешавина од вода за инјектирање и 0,9% натриум хлорид (сооднос 50:50) за да добиете изотоничен раствор или со 0,9% раствор на натриум хлорид за да создадете хипертоничен раствор.

Волуменот на реконституција треба да биде во согласност со инструкциите за употреба на небулизаторот, кој вообичаено не е поголем од 4ml.

Вентилација на небулизаторот може да се направи на отворено или може да се стави филтер. Небулизацијата треба да се одвива во добро проветрена соба.

За време на реконституцијата нежно протресете за да избегнете создавање на пена.

Растворите се само за една употреба и секоја преостаната количина од растворот треба да се исфрли.

7.НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ ВО Р. СЕВЕРНА МАКЕДОНИЈА

Галинос Фарм Доо – Скопје
Ул. Антон Попов 1-3/27, Кисела Вода
1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8.БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./вијала, прашок за раствор за инфузија: 11-9708/2 од 06.12.2018

Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./вијала, прашок за раствор за инхалирање: 11-3804/3 од 06.12.2018

9.ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ

06.12.2018 /



10. Датум на ревизија на текстот
Јуни 2019 година

