

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

COLOMYCIN/КОЛОМИЦИН 1 MIE

прашок за раствор за инјектирање, инфузија или инхалирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 1 MIE Colistimethate sodium (колистиметат натриум).

За ексципиенсите, видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање, инфузија или инхалирање.

Стерилен бел прашок во 10 ml безбојна стаклена вијала со црвено "flip-off" капаче.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Коломицин со интравенска администрација е индициран за третман на возрасни и деца вклучувајќи и новороденчиња со сериозни инфекции предизвикани од одредени аеробни Грам-негативни патогени кај пациенти со ограничени можности за лекување (видете дел 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Коломицин со инхалација е исто така индициран за лекување на возрасни и деца со хронични пулмонални инфекции предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa* кај пациенти со цистична фиброза (видете дел 5.1).

Треба да се земат во предвид и официјалните препораки за соодветна употреба на антибактериски лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

СИСТЕМСКО ЛЕКУВАЊЕ

Дозата што треба да се администрира и траењето на третманот треба да ја земат во предвид сериозноста на инфекцијата, како и клиничкиот одговор. Потребно е да се следат терапевтските водичи.

Дозата е изразена во интернационални единици (IU) на колостиметат натриум (CMS). Табелата за конвертирање на CMS во IU до mg на CMS како и во mg на активноста на база на колистин (CBA) е вклучена на крајот на овој дел.

Дозирање

Следните препорачани дози се направени на основа на лимитирана популација-фармакокинетски податоци кај критично болни пациенти (види дел 4.4).

Возрасни и адолесценти



Доза на одржување 9 милиони IU/ден во 2-3 поделени дози

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

Најсоодветниот временски интервал за првата доза на одржување уште не е одреден.

Моделирањето сугерира дека ударни дози и дози на одржување до 12 MIU може да бидат потребни кај пациенти со добра ренална функција во некои случаи. Клиничкото искуство со такви дози е многу лимитирано, и не е докажана безбедноста.

Ударната доза се однесува на пациенти со нормална и нарушена ренална функција, вклучувајќи ги и оние кои примаат бубрежна заменска терапија.

Бубрежно нарушување

Потребно е прилагодување на дозата кај пациенти со бубрежни нарушувања, но фармакокинетските податоци достапни за пациенти со бубрежни нарушувања се многу лимитирани.

Наведените прилагодувања на дозата се предложени како водич.

Намалување на дозата е препорачано кај пациенти со креатинин клиренс <50 ml/min:

Се препорачува дозирање два пати дневно.

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

MIU = милион интернационални единици

Хемодијализа и континуирана хемо(дија)филтрација

Колистин изгледа се дијализира преку конвенционална хемодијализа и континуирана венувенска хемо(дија)филтрација (CVVHF, CVVHDF). Има многу малку податоците од популацијата од ФК студиите од многу мал број на пациенти со заменска ренална терапија. Немојат да се дадат јасни препораки за дозирање. Следните начини може да се земат во предвид.

Хемодијализа (ХД)

Не-ХД денови: 2,25 MIU/ден (2,2-2,3 MIU/ден)

ХД денови: 3 MIU/ден на денови кога ќе прима хемодијализа, да бидат дадени откако ќе помине ХД сесијата.

Препорачливо е дозирање два пати на ден

CVVHF/CVVHDF

Како кај пациенти со нормална ренална функција. Препорачливо е три пати на ден дозирање.

Хепатални оштетувања

Нема податоци за пациенти со хепатални нарушувања. Потребна е претпазливост кога се администрира колестиметат натриум кај овие пациенти.

Постара популација

Не се потребни прилагодувања на доза кај постари пациенти со нормална ренална функција.

Педијатриска популација

Податоците кои го подржуваат дозниот режим кај педијатриски пациенти се многу лимитирани. Треба да се земе во предвид бубрежната зрелост при изборот на дозата. Дозата треба да биде базирана на чиста телесна тежина.

Деца ≤ 40 kg

75000-150000 IU/kg/ден поделени во три дози

За деца со телесна тежина над 40 kg, може да се разгледа дозниот режим за возрасни.

Употребата на дози >150000 IU/kg/ден биле пријавени кај деца со цистична фиброза. Нема податоци во врска со употребата или магнитудата на ударната доза кај критично болни деца.

Нема препорачани дози кај деца со нарушена бубрежна функција.

Инtrateкална и интравентрикуларна администрација

Базирано на мал број податоци, следното дозирање е препорачано за возрасни пациенти:

Интравентрикуларен пат

125000 IU/ден

Инtrateкалните администрирани дози не треба да ги надминат дозите препорачани за интравентрикуларна употреба.

Нема посебна дозна препорака за деца за инtrateкален и интравентрикуларен пат на администрација.

Метод на администрација

Коломицин се администрира интравенски како спора инфузија за време од 30-60 минути.

Пациенти со целосно вграден венски помошен уред (TIVAD) на место може да толерираат болус инјекција до 2 MIU во 10 ml дадена во рок од минимум 5 минути (види дел 6.6).

Колистиметат натриум е подложен на хидролиза до активната супстанца колистин во воден раствор. За спремање на дозата, особено каде е потребна комбинација на повеќе вијали, реконституција на потребната доза мора да биде изведена користејќи строго асептични техники (види дел 6.6).

Табела за конвертирање на дози:

Во ЕУ, дозата на колистиметат натриум мора да биде препишана и администрирана само како интернационални единици (IU). Етикетата на производот го покажува бројот на IU по вијала.

Забун и медицински грешки може да настанат поради различните изразувања на дозата во смисла на потентност. Дозата во САД и други делови од светот е напишана како mg на колистин база активност (mg CBA).

Следната табела е подготвена за информации и вредности кои се сметаат за

номинални и приближни:
CMS конверзија

| Потентност | | ≈ маса на CMS (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 |

*номинална потенција на активната супстанца = 12500 IU/mg

АЕРОСОЛ ИНХАЛАЦИЈА

Препорачливо е колостиметат натриум да биде администриран под надзор на лекар со соодветно искуство за правилна употреба на лекот.

Дозирање

Дозата може да се прилагоди во зависност од сериозноста на болеста и клиничкиот одговор.

Препорачан дозен режим:

Администрација преку инхалација

Возрасни, адолесценти и деца ≥2 години

1-2 милион IU два до три пати на ден (максимално 6 милиони IU/ден)

Деца <2 години

0,5-1 MIU два пати дневно (максимално 2 MIU/ден)

Релевантни клинички водичи за режими на третман, вклучувајќи времетраење на третман, периодичност и коадминистрирање на други антибактериски агенси треба да бидат почитувани.

Постара популација

Не е потребно дозно прилагодување.

Бубрежно оштетување

Не е потребно дозно прилагодување, сепак потребно е внимание кај пациентите со бубрежни оштетувања (види дел 4.4 и 5.2).

Хепатално оштетување

Не е потребно дозно прилагодување.

Метод на администрација

За инхалирање.

Колестиметат натриум е подложен на хидролиза до активната супстанција колистин во воден раствор. За посебни мерки на претпазливост за ракување и отстранување на реконституирани раствори, види дел 6.6.

Ако се применат други третмани, истите треба да бидат препорачани од страна на



лекар.

Видете погоре за табела за конвертирање на дози.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост кон колистиметат натриум (колистин) или кон полимиксин Б.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Треба со посебна претпазливост да се коадминистрира интравенски колистиметат натриум со други антибактериски агенси кога е возможно, земајќи ги во предвид преостанатите патогени кои се под третман. Развојот на резистентност на интравенски колистин бил пријавен кога се користел како монотерапија, коадминистрација со други антибактериски агенси треба да се земе во предвид за да се спречи појавата на резистентност.

Клиничките податоци за ефикасноста и безбедноста на интравенски колистиметат натриум се лимитирани. Препорачаните дози кај сите субпопулации се подеднакво базирани на лимитирани податоци (клинички и фармакокинетски/фармакодинамски податоци). Исто така има ограничени податоци за безбедност при употреба на големи дози (>6 MIU/ден), употреба на ударна доза и кај специјалните популации (пациенти со бубрежни нарушувања и педијатриска популација). Колистиметат натриум треба да се употреби само кога други, почесто пропишувани антибиотици не се ефективни или не се соодветни.

Треба да се следи функцијата на бубрезите на почетокот од третманот и регуларно за време на третманот кај сите пациенти. Дозата на колистиметат натриум треба да се прилагоди според креатинин клиренсот (види дел 4.2). Пациенти кои се хиповолемични или пациенти кои примаат други нефротоксични лекови, имаат зголемен ризик за нефротоксичност од колистин (види дел 4.5 и 4.8). Нефротоксичноста било пријавено дека е поврзана со кумулативните дози и времетраењето на третманот во некои студии. Користа од продолжено време на лекување треба да се процени во однос на потенцијалниот зголемен ризик од бубрежна токсичност.

Пријавени се неколку случаи на псеудо-Бартер синдром кај деца и возрасни со интравенска употреба на натриум колистиметат. Треба да се започне со следење на серумските електролити во сомнителни случаи и треба да се спроведе соодветен третман, меѓутоа, нормализирањето на електролитниот дисбаланс може да не се постигне без прекин на колистиметат натриум.

Се препорачува претпазлива администрација на колистиметат натриум кај доенчиња <1 година бидејќи бубрежната функција не е целосно развиена кај оваа возрасна група. Ефектот на нецелосна бубрежна и метаболичка функција на конверзијата на колистиметат натриум до колистин не е познато.

Во случај на алергиска реакција, третманот со колистиметат натриум мора веднаш да биде прекинат и да се применат соодветни мерки.

Високи концентрации на колистиметат натриум во серумот, кои може да бидат асоцирани со предозирање или неуспешно намалување на дозата кај пациенти со бубрежни нарушувања, биле пријавени дека доведувале до нефротоксични ефекти



како фацијална парестезија, мускулна слабост, вртоглавица, нејасен говор, вазомоторна нестабилност, нарушување на видот, збунетост, психоза и апнеа. Треба да се надгледува периоралната парестезија и парестезија во екстремитетите, кои што се знаци на предозированост (види дел 4.9).

Колистиметат натриум го намалува пресинаптичкото ослободување на ацетилхолин кај невро-мускулното спојување и треба да се користи кај пациенти со миастенија гравис со најголема претпазливост и доколку е вистински неопходен.

Респираторен застој било пријавено после интрамускулна администрација на колостиметат натриум. Нарушената бубрежна функција ја зголемува можноста од апнеа и невромускулна блокада после администрацијата на колостиметат натриум.

Колистиметат натриум треба да се користи кај пациенти со порфирија со огромна претпазливост.

Колитис асоциран со употребата на антибиотици и псевдомембрански колитис биле пријавени кај скоро сите антибактериски агенси и може да се појави со колостиметат натриум. Може да бидат благи до опасни по живот според сериозноста. Важно е да се разгледа оваа дијагноза кај пациенти кои ќе развијат дијареа за време на или после употреба на колостиметат натриум (види дел 4.8). Треба да се разгледа можноста за прекинување на терапијата и примена на специфичен третман за *Clostridium difficile*. Лекови кои ја инхибираат перисталтиката не треба да се даваат.

Интравенски колостиметат натриум не ја поминува мозочната бариера во клинички важен степен. Употребата на интратекална или интравентрикуларна администрација на колостиметат натриум во третманот на менингитис не била системски испитана во клиничките испитувања и е супортирана само во случај репорти. Податоците кои го подржуваат дозирањето се лимитирани. Најчест забележан несакан ефект на администрација на CMS бил асептичен менингитис (види дел 4.8).

При инхалација на антибиотикот може да се појави бронхоспазам. Оваа состојба може да се превенира или третира со соодветна употреба на β_2 агонисти. Доколку се појават проблеми при третманот на бронхоспазмот, третманот треба да се прекине.

Натриум

Овој лек содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум по вијала, што претставува незначајно количество на натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и останати форми на интеракција

Истовремената употреба на интравенски колостиметат натриум со други лекови што се потенцијално невротоксични и/или нефротоксични треба да се користи само со големо внимание.

Треба да се внимава со истовремена употреба со други формулации на колостиметат натриум бидејќи има малку информации и постои можност за сумарна токсичност.

Не биле изведени никакви *in vivo* студии. Механизмот на конверзија на колостиметат натриум до активната супстанца, колестин, не е карактеризиран. Механизмот на колестин клиренс, вклучувајќи ренално справување е исто така непознат. Колостиметат натриум или колестин не ја индуцираат активноста на било кој P450 (CYP) тестиран ензим (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9 и 3A4/5) во *in vitro* студиите кај човечки

хепатоцити.

Треба да се внимава од потенцијалот за лек-лек интеракции кога Коломицин е истовремено администриран со лекови за кои е познато дека ги инхибираат или индуцираат ензимите кои ги метаболизираат лековите, како и со лекови кои се познати како супстрати за реналните носач механизми.

Поради ефектот на колистин на ослободување на ацетилхолин, недеполаризирачки мускулни релаксанти треба внимателно да се користат кај пациенти кои примаат колестиметат натриум бидејќи нивните ефекти може да се оддолжат (види дел 4.4).

Истовремената употреба на колестиметат натриум и макролиди како азитромицин и кларитромицин, или флуорокинолони како норфлоксацин и ципрофлоксацин треба да се превземе претпазливо кај пациенти со миастенија гравис (види дел 4.4).

Истовремена употреба на колестиметат натриум со други лекови со невротоксичен и/или нефротоксичен потенцијал треба да се одбегнува. Ова ги вклучува и аминоклиозидните антибиотици: гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин. Може да има зголемен ризик од нефротоксичност ако се даде истовремено со цефалоспорински антибиотици.

4.6 Плодност, бременост и доење

Не постојат соодветни податоци од употребата на колестиметат натриум кај бремени жени. Студиите со примена на еднократна доза кај бремени жени покажале дека колестиметат натриум ја преминува бариерата на плацентата и поради тоа може да има ризик за појава на фетална токсичност доколку се даваат повторувани дози за време на бременоста. Студиите врз животни се недоволни во однос на ефектот на колестиметат натриум врз репродукцијата и развојот (види дел 5.3). Примената на колестиметат натриум во тек на бременоста е оправдана само во јасно индицирани случаи кога користа од примената на овој лек го надминува потенцијалниот ризик за плодот.

Студиите покажале дека колестиметат натриум се излучува во мајчиното млеко. Колестиметат натриум треба да се администрира кај доилки само доколку е неопходна неговата примена.

4.7 Влијание врз способноста за управување со моторни возила и ракување со машини

За време на парентералната примена со колестиметат натриум, може да се појави невротоксичност со можност за вртоглавица, конфузија или визуелни пореметувања. Доколку се појават овие симптоми пациентите треба да се предупредат да не управуваат моторни возила или да работат со машини.

4.8 Несакани дејства

Системски третман

Несаканите дејства може да бидат поврзани со возраста, реналната функција и состојбата на пациентот.

Кај пациентите со цистична фиброза невролошките несакани дејства биле регистрирани кај 27% од пациентите. Тие обично се лесни и се повлекуваат за време



или кратко по завршувањето на третманот.

Невротоксичноста можеби е поврзана со предозирањето, грешка при намалувањето на дозата кај пациентите со ренална инсуфициенција, и при истовремена употреба на невромускуларни блокатори или други лекови со слични невролошки ефекти. Со намалување на дозата симптомите може да се ублажат. Несаканите дејства се манифестираат како апнеа, транзиторни сензорни пореметувања (како што се фаџијална парестеџија и вртоглавица), а ретко како вазомоторна нестабилност, отежнат говор, визуелни пореметувања, конфузија или психоза.

Несаканите дејства поврзани со реналната функција, најчесто се јавуваат при апликација на дози повисоки од препорачаните тераписки кај пациенти со нормална ренална функција, или грешка при намалувањето на дозата кај пациентите со ренална инсуфициенција, или при истовремена употреба на други нефротоксични лекови. Ефектите обично се реверзибилни по прекинувањето на терапијата.

Пријавен е псевдо-Бартер синдром по интравенска администрација на натриум колистиметат со непозната фреквенција (види дел 4.4).

Кај пациентите со цистична фиброза третирани со препорачаните дозажни режими, нефротоксичноста се јавува многу ретко (помалку од 1%). Кај сериозно болните хоспитализирани пациенти кои немаат цистична фиброза, знаци на нефротоксичност биле забележани кај околу 20% од пациентите.

Пријавени се случаи на појава на хиперсензитивни реакции вклучувајќи кожен осип и треска. Доколку се појават третманот треба да биде прекинат.

Можна е појава и на локална иритација на местото на администрацијата.

Третман со инхалација

Инхалацијата може да предизвика кашлица или бронхоспазам.

Во текот на третманот може да дојде до појава на болно грло или уста, која може да биде како резултат на инфекцијата со *Candida albicans* или пречувствителност. Кожниот осип може да индицира на пречувствителност, и доколку се појави третманот треба да се прекине.

Пријавување на несакани дејства

По добивање на одобрение за лекот, важно е пријавување на несаканите дејства. Со тоа се овозможува континуирано пратење на односот корист и ризик од лекот. Од здравствените работници се бара да го пријават секое сомневање на несакано дејство на лекот. Несаканите реакции од лековите 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 страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Предозирањето може да резултира со невромускулна блокада која може да доведе до мускулна слабост, апнеа и моментално запирање на дишењето. Предозирањето исто така може да предизвика акутно бубрежно оштетување кое се карактеризира со



намалено мокрење и зголемени концентрации на уреа (BUN) и креатинин.

Не постои специфичен антидот, третманот е симптоматски. Може да се проба со мерки за зголемена елиминација на колистин, како на пример диуреза предизвикана со манитол, пролонгирана хемодијализа или перитонеална дијализа, но ефикасноста е непозната.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Анибактериски лек за системска употреба, други антибактериски лекови, полимиксини. АТС Код: J01X B01

Механизам на дејство

Колистин е цикличен полипептиден антибактериски агенс кој припаѓа на групата на полимиксини. Полимиксините делуваат така што ја оштетуваат мембраната на клетката и физиолошките ефекти се летални за бактеријата. Полимиксините се селективни за аеробни Грам-негативни бактерии што имаат хидрофобна надворешна мембрана.

Резистентност

Резистентните бактерии се карактеризираат со модификација на фосфатните групи на липополисахаридите кои се заменуваат со етаноламин или аминокарабиноза. Природно резистентните Грам негативни бактерии, како што се *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*, покажуваат комплетна супституција на нивните липидни фосфати со етаноламин или аминокарабиноза.

Може да се очекува вкрстена резистентност помеѓу колистин (polymyxin E) и polymyxin B. Со оглед на тоа што механизмот на дејство на полимиксините е различен од оној на другите антибиотици, резистенција кон колистин и polymyxin према горенаведениот механизам не би требало да се очекува да резултира со резистенција за други групи на лекови.

Фармакокинетски/Фармакодинамски однос

Пријавено е кај полимиксините дека има концентрациско зависен бактерициден ефект на подложните бактерии. fAUC/MIC се смета дека е во корелација со клиничката ефикасност.

| EUCAST Точки на прекин | Подложни (S) | Резистентни (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 Точки на премин се применуваат на доза од 2-3 MIU x 3. Можно е да биде потребна ударна доза (9MIU).

Осетливост



Преваленцата на стекнатата резистенција може да варира географски, и со времето за селектирани видови и локални информации за резистенцијата се препрачливи, особено кога се третираат тешки инфекции. По потреба, кога локалната преваленција на резистентност е таква што ефикасноста на лекот (против одредени причинители) е дискутабилна треба да се побара мислење од експерт.

| |
|--|
| Најчести осетливи видови |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Видови за кои стекнатата резистенција може да биде проблем |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (претходно <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>) |
| Вродено резистентни микроорганизми |
| <i>Burkholderia cepacia</i> и сродните видови <i>Proteus species</i> <i>Providencia species</i> <i>Serratia species</i> |

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

Информациите за фармакокинетските својства на колигиметат натриум (CMS) и колистин се лимитирани. Има индикации дека фармакокинетиката кај критично заболени пациенти се разликува од таа кај пациенти со помалку тешки физиолошки нарушувања и од тие кај здрави пациенти. Следните податоци се базирани на студии користејќи HPLC за да се одредат CMS/колистин плазма концентрации.

По инфузија на колигиметат натриум неактивниот пролек се конвертира во активен колистин. Највисоките плазма концентрации на колистин се појавиле со закасување од 7 часа по администрацијата на колигиметат натриум кај критично заболени пациенти.

Апсорпцијата од гастроинтестиналниот тракт не се јавува во значителен степен кај здрави индивидуи.

Кога се администрира со небулизатор, апсорпцијата е варијабилна и може да зависи од големината на честичките на аеросолот, системот за небулизација и состојбата на белите дробови. Студиите кои биле направени на здрави доброволци и пациенти со најразлични инфекции покажале дека серумските концентрации се движат од нула до потенцијални терапевтски концентрации од 4 mg/l и повеќе. Поради тоа, можноста од системска апсорпција треба да се има во предвид кога се третираат пациенти со инхалација.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на колистин кај здрави пациенти е низок и одговара приближно на екстрацелуларната течност (ECF). Волуменот на дистрибуција е зголемен кај критично заболени пациенти. Врзувањето за протеини е умерено и се намалува со повисоки концентрации. Во отсуство на менингеално



воспаление, пенетрацијата во цереброспиналната течност е минимална, но се зголемува за време на менингеално воспаление.

И колистиметат натриум и колистин прикажуваат линеарна фармакокинетика во клинички релевантниот дозен опсег.

Елиминација

Приближно 30% на колистиметат натриум се метаболизира во колистин кај здрави пациенти, клиренсот е зависен од креатинин клиренс и како се намалува бубрежната функција, поголем дел на CMS се метаболизира во колистин. Кај пациенти со многу слаба бубрежна функција (креатинин клиренс <30 ml/min), степенот на метаболизирање ќе биде 60 до 70%. CMS првично се елиминира преку бубрезите преку гломеруларна филтрација. Кај здрави пациенти, 60% до 70% на CMS е екскретиран преку урината непроменет во првите 24 часа.

Елиминацијата на активниот колистин е нецелосно карактеризирана. Колистинот е подложен на екстензивна бубрежна тубуларна реапсорпција и може да биде елиминиран неренално или да биде подложен на ренален метаболизам со потенцијал за бубрежна акумулација. Колистин клиренсот е намален кај бубрежни нарушувања, најверојатно поради зголемената конверзија на CMS.

Полуживотот на колистин кај здрави пациенти и кај пациенти со цистична фиброза е околу 3 и 4 часа, соодветно, со клиренс од околу 3 L/час. Кај критично заболени пациенти, полуживотот е пролонгиран на околу 9-18 часа.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Податоците за генотоксичниот потенцијал се лимитирани додека недостигаат податоци за канцерогениот потенцијал на колистиметат натриум. Колистиметат натриум, *in vitro* ги индуцира хромозомските аберации во хуманите лимфоцити. Овие ефекти може да се поврзат со редукција на митотичкиот индекс, кој исто така бил надгледуван.

Студиите на репродуктивна токсичност изведени на стаорци и глвци не индицираат на постоење на тератогени ефекти. Колистиметат натриум администриран интравенски кај зајаци за време на органогенезата во доза од 4,15 и 9,3 mg/kg предизвикува намалување на тежината на фетусот за 2,6 и 2,9%. Овие дози се за 0,5 и 1,2 пати поголеми од максималните дози кај луѓе. Приметена е и зголемена ресорпција при администрацијата на доза од 9,3 mg/kg.

Нема други претклинички податоци за сигурност на лекот кои се додадени во податоците за безбедност добиени од изложеност на пациенти и кои се веќе вклучени во други делови на збирниот извештај.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Нема.

6.2 Инкомпатибилност

Мешани инфузии, инјекции и раствор за нубулизација кои содржат колистиметат натриум треба да се избегнуваат.



6.3 Рок на траење

Пред отварање: 3 години

Реконституирани раствори:

Хидролиза на колостиметат е значајно зголемена кога е реконституирана и разредена под својата критична мицеларна концентрација од околу 80,000 IU на ml.

Раствори под оваа концентрација треба да се употребат веднаш.

За раствори за болус инјекција или небулизација, физичко-хемиската стабилност на реконституиран раствор во оригинална вијала, со концентрација $\geq 80,000$ IU/ml, била демонстрирана за 24 часа на температура од 2 до 8 степени.

Од микробиолошки поглед, освен ако методот на отварање/реконституција/разредување го исклучува ризикот од микробиолошка контаминација, производот треба да се употреби веднаш.

Ако не се употреби веднаш, времето и условите се на одговорност на лицето кое го подготвува лекот.

Раствори за инфузии, кои биле разредени над оригиналниот волумен на вијалот и/или со концентрација $< 80,000$ IU/ml треба да се употребат веднаш.

За раствори со интратекална и интравентрикуларна администрација, реконституираниот производ треба да се употреби веднаш.

6.4 Начин на чување

Да не се чува на температура над 25° C.

Чувајте го шишето во надворешната кутија за да се заштити од светлина.

За чување на раствори после реконституирање видете дел 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

1 милион IU/вијала: Тип I, 10 ml номинален капацитет стаклени вијали со црвено "flip-off" капче во картони од 10 вијали.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

За болус инјекција

Реконституирајте ја содржината на вијалата со не повеќе од 10 ml вода за инјекции или 0,9% натриум хлорид.

За инфузија

Содржината на реконституираната вијала може да биде разредена, обично со 50 ml 0,9% натриум хлорид. Кога се употребуваат интратекален и интравентрикуларен пат на администрација, администрираниот волумен не треба да надмине 1 ml (реконституирана концентрација 125000 IU/ml).

За инхалација со небулизатор

Реконституирај ја содржината на вијалата или со вода за инјекција за да се направи хипотоничен раствор или со 50:50 миксура од вода за инјекции и 0,9% натриум хлорид за да се направи изотоничен раствор или со 0,9% натриум хлорид да се направи хипертоничен раствор.

Волуменот на реконституцијата треба да биде според инструкциите за употреба на уред за администрирање на небуланси, и е не поголем од 4 ml.

Надворешниот дел од небулизаторот може да се продува во отворен простор или да се стави филтерот. Небулизацијата треба да се обавува во добро вентилирани простории.

За време на реконституција свртете нежно за да се избегне пенење.

Растворот е само за еднократна употреба, останатата содржина треба да се фрли.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
ул. Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-2759/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

02.11.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2024 година



