

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20170268
Разпоричение №	63920
EG/MA/MP -	14-11-2023
Добавление №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колистин Зентива 1 милион международни единици (IU) прах за инжекционен/инфузионен разтвор или разтвор за инхалация
Colistin Zentiva 1 million international units (IU) powder for solution for injection/infusion or inhalation

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 милион международни единици (IU) колистиметат натрий (colistimethate sodium).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор или разтвор за инхалация

Стерилен, лиофилизиран, бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Колистин Зентива чрез интравенозно приложение е показан при възрастни и деца, включително при новородени, за лечение на сериозни инфекции, дължащи се на определени аеробни Грам-отрицателни патогени, при пациенти, за които има ограничени възможности за лечение (вж. точки 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

Колистин Зентива чрез инхалация е показан също при възрастни и деца за повлияване на хронични белодробни инфекции, дължащи се на *Pseudomonas aeruginosa* при пациенти с кистозна фиброза (вж. точка 5.1).

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

СИСТЕМНО ЛЕЧЕНИЕ

Приложената доза и продължителността на лечение трябва да бъдат съобразени с тежестта на инфекцията, както и с клиничния отговор. Терапевтичните препоръки трябва да бъдат спазвани.

Дозата е дадена в международни единици (International Unit, IU) колистиметат натрий (КН). В края на тази точка е представена таблица за превръщане на КН от IU в милиграми КН, както и в активност на един милиграм колистин база (Colistin base activity, CBA).

Дозировка



Следващите препоръки за дозиране се основават на ограничени популационни фармакокинетични данни от критично болни пациенти (вж. точка 4.4).

Възрастни и юноши

Поддържаща доза 9 MIU/ден, приложена като 2-3 отделни дози.

При критично болни пациенти трябва да бъде приложена натоварваща доза от 9 MIU/ден. Най-подходящият интервал от време до първата поддържаща доза не е установен.

Моделирането предполага, че в някои случаи при пациенти с нормална бъбречна функция може да се изисква натоварваща или поддържаща доза до 12 MIU. Въпреки това клиничният опит с такива дози е изключително ограничен и безопасността не е установена.

Натоварващата доза се прилага при пациенти с нормална и увредена бъбречна функция, включително при пациенти на бъбречно-заместителна терапия.

Бъбречно увреждане

Необходими са корекции на дозата при бъбречни увреждания, но наличните данни относно фармакокинетиката при пациенти с увредена бъбречна функция са много ограничени.

Следващите корекции на дозата са дадени като препоръчителни.

Намаляване на дозата се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min. Препоръчва се прилагане 2 пъти дневно.

Креатининов клирънс (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

Хемодиализа и непрекъсната хемо(диа)филтрация

Изглежда, че Колистин се диализира посредством конвенционална хемодиализа и непрекъсната вено-венозна хемо(диа)филтрация (КХ, НВВХ). Има изключително ограничени данни от популационни ФК проучвания, събрани от много малък брой пациенти на бъбречно-заместителна терапия. Не могат да бъдат дадени категорични препоръки за дозата. Могат да бъдат обмислени следните схеми:

Хемодиализа:

Дни без ХД: 2,25 MIU/ден (2,2 – 2,3 MIU/ден).

Дни с ХД: 3 MIU/ден в дните с хемодиализа, които се прилагат след сесията с ХД.

Препоръчва се прилагане два пъти дневно.

КХ/ НВВХД

Както при пациенти с нормална бъбречна функция. Препоръчва се прилагане три пъти дневно.

Чернодробно увреждане

Няма данни при пациенти с чернодробни увреждания. Препоръчва се повишено внимание, когато колистиметат натрий се прилага при тези пациенти.

Пациенти в старческа възраст

Не са необходими корекции на дозата при пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция.

Педиатрична популация



Данните в подкрепа на схемата на дозиране при педиатрични пациенти са много ограничени. При избор на дозата трябва да се вземе предвид зрелостта на бъбреците. Дозата трябва да бъде определена въз основа на чистото телесно тегло.

Деца ≤ 40 kg

75 000-150 000 IU/kg/ден, разделени в 3 дози.

За деца с телесно тегло над 40 kg трябва да се вземат предвид препоръките за дозиране при възрастни.

При деца с кистозна фиброза е съобщено прилагане на дози $>150\,000$ IU/kg/ден.

Липсват данни относно прилагането или големината на натоварващата доза при критично болни деца.

Не са установени препоръки за дозиране при деца с увредена бъбречна функция.

Инtrateкално и интравентрикуларно приложение

Въз основа на ограничени данни се препоръчва следната доза при възрастни:

Интравентрикуларен път:

125 000 IU/ден

Инtrateкално приложените дози не трябва да надвишават тези, препоръчани за интравентрикуларно приложение.

Не може да бъде дадена конкретна препоръка за дозата, предназначена за въвеждане по инtrateкален и интравентрикуларен път при деца.

Начин на приложение

Колистин Зентива се прилага интравенозно, под формата на бавна инфузия, в продължение на 30-60 минути.

Пациентите с имплантируеми изделия за постоянен венозен достъп (ИИПД) могат да понасят болусна инжекция до 2 милиона единици на 10 ml, прилагани за минимум 5 минути (вж. точка 6.6).

Колистиметат натрий се хидролизира във воден разтвор до активното вещество колистин. За приготвяне на дозата, по-конкретно където е необходимо да се комбинират няколко флакона, разреждането на необходимата доза трябва да се извърши при използване стриктна антисептична техника (вж. точка 6.6).

Таблица за превръщане на дозата:

В Европейския съюз дозата колистиметат натрий (КН) трябва да се предписва и прилага само под формата на международни единици (IU). Етикетът на продукта посочва броя IU в един флакон.

Объркване и грешки при лечението възникват поради различните мерни единици за изразяване на дозата с оглед на силата на действие. В САЩ и други части от света дозата се изразява в активност на един милиграм колистин база (mg CBA).

Следващата таблица за превръщане е изготвена за информация и стойностите в нея трябва да се считат за номинални и ориентировъчни.

Таблица за превръщане на КН:



Сила на действие		≈ маса 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 сила на действие на лекарственото вещество = 12 500 IU/mg

ИНХАЛАЦИЯ НА АЕРОЗОЛ

Препоръчва се колистиметат натрий (CMS) да се прилага под наблюдението на лекари с подходящ опит при употребата му.

Дозировка

Дозата може да се коригира в зависимост от тежестта на състоянието и клиничния отговор.

Препоръчителен диапазон на дозата:

Приложение чрез инхалация

Възрастни, юноши и деца ≥ 2 години

1-2 MIU два до три пъти на ден (максимум 6 MIU/ден)

Деца < 2 години

0,5-1 MIU два пъти дневно (максимум 2 MIU/ден)

Трябва да се спазват съответните клинични насоки относно режимите на лечение, включително продължителност на лечението, периодичност и едновременно приложение на други антибактериални средства.

Пациенти в старческа възраст

Корекция на дозата не се счита за необходима.

Бъбречно увреждане

Корекция на дозата не се счита за необходима, но се препоръчва повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Корекция на дозата не се счита за необходима.

Начин на приложение

За инхалация.

Колистиметат натрий се хидролизира до активното вещество колистин във воден разтвор. След разтваряне трябва да се получи бистър разтвор.

За специални предпазни мерки при изхвърляне и работа с приготвените разтвори вижте точка 6.6.

Ако се предприемат други лечения, те трябва да се прилагат в съответствие с препоръките на лекаря.

Относно превръщане на дозата, вижте таблицата по-горе.

4.3 Противопоказания



Свръхчувствителност към колистиметат натрий (колистин) или към полимиксин В.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се обмисли едновременното интравенозно приложение на колистиметат натрий с друго антибактериално средство, когато това е възможно, като се вземе предвид останалата чувствителност на третирания(ите) патоген(и). Тъй като е съобщено за развитие на резистентност към интравенозен колистин, по-конкретно когато той се използва като монотерапия, трябва да се обмисли едновременно прилагане с други антибактериални средства, за да се предотврати възникването на резистентност.

Има ограничени клинични данни относно ефикасността и безопасността на колистиметат натрий за интравенозно приложение. Препоръчителната доза при всички субпопулации в еднаква степен се основава на ограничени данни (клинични данни и данни относно фармакокинетиката/фармакодинамиката). По-конкретно, има ограничени данни за безопасността при приложение на високи дози ($> 6 \text{ MIU/ден}$) и при приложение на натоварваща доза, както и за специалните популации (пациенти с бъбречни увреждания и педиатричната популация). Колистиметат натрий трябва да бъде използван само когато другите по-често предписвани антибиотици са неефективни или неподходящи.

Бъбречната функция при всички пациенти трябва да бъде мониторирана в началото на лечението и периодично по време на лечение. Дозата колистиметат натрий трябва да бъде коригирана съгласно креатининовия клирънс (вж. точка 4.2). Пациентите, които страдат от хиповолемия или пациентите, приемащи други, потенциално нефротоксични лекарства, са с повишен риск от развитие на нефротоксичност при прием на колистин (вж. точки 4.5 и 4.8).

В някои проучвания е съобщено, че нефротоксичността се свързва с кумулативната доза и продължителността на лечение. Ползата от продължителния период на лечение трябва да бъде оценена спрямо потенциално повишения риск от нефротоксичност.

Препоръчва се повишено внимание, когато колистиметат натрий се прилага при кърмачета (< 1 година), тъй като в тази възрастова група бъбречната функция не е напълно развита. Освен това ефектът от неразвитата бъбречна и метаболитна функция върху превръщането на колистиметат натрий в колистин е неизвестен.

В случай на алергична реакция лечението с колистиметат натрий трябва да бъде преустановено и да бъдат взети подходящи мерки.

Съобщено е, че високите серумни концентрации на колистиметат натрий, които могат да бъдат свързани с предозиране или неуспех да се редуцира дозата при пациенти с бъбречни увреждания, водят до невротоксични ефекти като лицева парестезия, мускулна слабост, световъртеж, неясен говор, вазомоторна нестабилност, зрителни смущения, обърканост, психоза, апнея. Трябва да се провежда наблюдение за периорална парестезия и парестезия на крайниците, които представляват признаци на предозиране (вж. точка 4.9).

Известно е, че колистиметат натрий редуцира пресинаптичното освобождаване на ацетилхолин в невромускулния синапс, затова трябва да бъде използван изключително внимателно и само ако е абсолютно необходимо при пациенти с миастения гравис.

След интрамускулно приложение на колистиметат натрий е съобщен респираторен арест. Увредената бъбречна функция повишава възможността за апнея и невромускулна блокада след прилагане на колистиметат натрий.

Колистиметат натрий трябва да бъде използван изключително внимателно при пациенти с порфирия.



Както при почти всички антибактериални средства, така и при приложение на колистиметат натрий, се съобщават свързан с антибиотика колит и псевдомембранозен колит. Тежестта им може да варира от лека до животозастрашаваща. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развиват диария по време на или след приложение на колистиметат натрий (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли спиране на терапията и прилагане на специфично лечение срещу *Clostridium difficile*. Не трябва да бъдат прилагани лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Интравенозният колистин натрий не преминава кръвно-мозъчната бариера в клинично значима степен. Интратекалното или интравентрикуларно приложение на колистиметат натрий при лечение на менингит не е систематично изследвано в клинични изпитвания и е подкрепено само от отделни случаи. Данните в подкрепа на дозировката са много ограничени. Най-често наблюдаваната нежелана реакция при прилагане на КН е асептичен менингит (вж. точка 4.8).

При инхалация на антибиотици може да възникне бронхоспазм. Това може да бъде предотвратено или лекувано с подходяща употреба на бета₂-агонисти. Ако възникне нещо обезпокоително, лечението трябва да бъде прекратено.

Съобщени са няколко случая на псевдо-Бартер синдром при деца и възрастни при интравенозно приложение на колистиметат натрий. В случаи на съмнение, трябва да започне проследяване на серумните електролити и трябва да се приложи подходящо лечение, но нормализирането на електролитния дисбаланс е възможно да не се постигне без спиране на колистиметат натрий.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Необходимо е повишено внимание при едновременното приложение на интравенозен колистиметат натрий с други медикаменти, които са потенциално нефротоксични или невротоксични.

Изисква се внимание при едновременно приложение с други форми на колистиметат натрий, тъй като опитът е ограничен и има възможност за сумиране на токсичността.

Не са провеждани *in vivo* проучвания за взаимодействия. Не е описан механизмът на превръщане на колистиметат натрий в активното вещество колистин. Също толкова непознат е механизмът на колистинов клирънс, включително преработването му в бъбреците. Колистиметат натрий или колистин не индуцират действието на нито един от изследваните P450 (CYP) ензими (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 и 3A4/5) в *in vitro* проучвания при човешки хепатоцити.

Потенциалът за взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ трябва да се вземе предвид, когато Колистин Зентива се прилага едновременно с лекарства, за които е известно, че инхибират или индуцират ензимите, метаболизиращи лекарството, или с лекарства, за които е известно, че са субстрати за бъбречни транспортни механизми.

Поради ефекта на колистин върху освобождаването на ацетилхолин, недеполяризиращите мускулни релаксанти трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти, приемащи колистиметат натрий, тъй като техните ефекти могат да бъдат удължени (вж. точка 4.4).

Едновременното лечение с колистиметат натрий и макролиди, като азитромицин и кларитромицин, или флуорохинолони, като норфлоксацин и ципрофлоксацин, трябва да се провежда внимателно при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.4).

Трябва да се избягва едновременната употреба на колистиметат натрий с други лекарствени продукти с невротоксичен и/или нефротоксичен потенциал. Те включват аминогликозидите



антибиотици като гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин. Възможен е повишен риск от нефротоксичност, при едновременно прилагане с цефалоспоринови антибиотици.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на колистиметат натрий при бременни жени. Проучвания с еднократна доза по време на бременност при хора показват, че колистиметат натрий преминава плацентарната бариера и е възможно да има риск от фетална токсичност, ако многократни дози се прилагат на бременни пациентки. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефекта на колистиметат натрий върху репродуктивността и развитието (вж. точка 5.3). Колистиметат натрий трябва да се прилага по време на бременност само ако ползата за майката превишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Колистиметат натрий се екскретира в кърмата. Колистиметат натрий трябва да се прилага при кърмещи жени само в случаите на категорична необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на парентерално лечение с Колистин Зентива може да възникне невротоксичност с евентуална замаяност, объркване или зрителни нарушения. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират или работят с машини, ако възникнат такива ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Системно лечение

Вероятността за възникване на нежелани реакции може да бъде свързана с възрастта, бъбречната функция и състоянието на пациента.

Невротоксичността може да бъде асоциирана с предозиране, неуспех при намаляване на дозата при пациенти с бъбречна недостатъчност и едновременно използване на невромускулни блокери или други лекарства с подобни неврологични ефекти. Намаляването на дозата може да облекчи симптомите. Ефектите могат да включват апнея, преходни сензорни смущения (като лицева парестезия и световъртеж) и, рядко, вазомоторна нестабилност, неясен говор, зрителни нарушения, объркване или психоза.

Има съобщения за нежелани ефекти върху бъбречната функция, обикновено след прилагане на по-високи от препоръчаните дози при пациенти с нормална бъбречна функция или неуспех при намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при едновременно използване на други нефротоксични лекарства. Ефектите обикновено са обратими след преустановяване на лечението.

При пациенти с кистозна фиброза, лекувани в съответствие с препоръчителния дозов диапазон, нефротоксичност се наблюдава рядко (по-малко от 1%). При тежко болни хоспитализирани пациенти, които не страдат от кистозна фиброза, са съобщени признаци на нефротоксичност при приблизително 20% от пациентите.

При до 27% от пациентите с кистозна фиброза са докладвани неврологични събития. Те обикновено са леки и преминават по време или скоро след лечението.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив и лекарствен треска. При възникване на такива реакции, лечението трябва да бъде прекратено.

Възможно е да възникне локално дразнене на мястото на инжектиране. След интравенозно приложение на колистиметат натрий е съобщавано за псевдо-Бартер синдром с неизвестна честота (вж. точка 4.4).



Инхалаторно лечение

Инхалацията може да предизвика кашлица или бронхоспазъм.

Има съобщения за възпаление на гърлото или устната кухина, което може да се дължи на инфекция с *Candida albicans* или свръхчувствителност. Кожният обрив също може да бъде показателен за свръхчувствителност, и при възникването му, лечението трябва да се прекрати.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до невромускулна блокада, която може да причини мускулна слабост, апнея и възможен респираторен арест. Предозирането може да причини и остра бъбречна недостатъчност, характеризира се с намалено отделяне на урина и по-високи серумни концентрации на уреен азот в кръвта и креатинин.

Няма специфичен антидот, прилага се поддържащо лечение. Може да се опита прилагане на мерки за увеличаване на скоростта на елиминиране на колистин, например предизвикана с манитол диуреза, продължителна хемодиализа или перитонеална диализа, но ефективността им не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, други антибактериални средства, полимиксини, АТС код: J01XB01

Механизъм на действие

Колистин е циклично полипептидно антибактериално средство, което принадлежи към полимиксиновата група. Полимиксините действат като разрушават клетъчната мембрана и произтичащите физиологични ефекти са смъртоносни за бактериите. Полимиксините са селективни за аеробни Грам-отрицателни бактерии, които имат хидрофобна външна мембрана.

Резистентност

Резистентните бактерии се характеризират с модификация на фосфатните групи на липополизахаридите, които се заместват с етаноламин или аминокарабиноза. Естествено резистентните Грам-отрицателни бактерии, като *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*, показват пълно заместване на липидните си фосфати с етаноламин или аминокарабиноза.

Очаква се кръстосана резистентност между колистин (полимиксин Е) и полимиксин В. Тъй като механизмът на действие на полимиксините е различен от този на другите антибактериални средства, не може да се очаква резистентността към колистин и полимиксин само по горния механизъм да доведе до резистентност към другите лекарствени класове.

Връзка ФК/ФД

Съобщено е, че полимиксините упражняват зависещ от концентрацията бактерициден ефект върху чувствителните бактерии. Счита се, че fAUC/ MIC корелира с клиничната ефикасност.

Гранични стойности по EUCAST



	Чувствителни (S)	Резистентни (R) ^a
Acinetobacter	S ≤ 2	R > 2 mg/l
Enterobacteriaceae	S ≤ 2	R > 2 mg/l
Pseudomonas spp	S ≤ 4	R > 4 mg/l

*Граничните стойности важат за дози 2-3 MIU x 3. Може да се изисква натоварваща доза (9 MIU).

Чувствителност

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени щамове, поради което е желателно ползването на локалните данни особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертен съвет когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от медикамента поне при няколко типа инфекции е дискутабилна.

Видове, които обикновено са чувствителни

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (formerly *Alcaligenes xylosoxidans*)

Организми с вродена резистентност

Burkholderia cepacia and related species.

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Информацията относно фармакокинетиката на колистиметат натрий (КН) и колистин е ограничена. Има примери, че фармакокинетиката при критично болни пациенти е различна от тази при пациенти с не толкова тежки физиологични разстройства и от тази при здрави доброволци. Следващите данни се основават на проучвания, използващи високоефективна течна хроматография (high – performance liquid chromatography, HPLC), за определяне на плазмените концентрации на КН/колистин.

След инфузия на колистиметат натрий неактивното предлекарство се превръща в активен колистин. Показано е, че максималните плазмени концентрации на колистин се достигат със закъснение до 7 часа след прилагане на колистиметат натрий при критично болни пациенти.

Абсорбцията от стомашно-чревния тракт не се проявява в значителна степен при нормалния индивид.

При приложение чрез небулизация, се съобщава променлива абсорбция, която може да зависи от размера на аерозолните частици, от системата за небулизиране и от белодробния статус. При проучвания при здрави доброволци и пациенти с различни инфекции са съобщени серумни нива от нула до потенциално терапевтични концентрации от 4 mg/l или повече. Поради това трябва винаги да се има предвид възможността за системна абсорбция при лечение на пациенти чрез инхалация.

Разпределение

Обемът на разпределение на колистин при здрави доброволци е нисък и приблизително съответства на извънклетъчната течност (ИКТ). Обемът на разпределение нараства значително



при критично болни пациенти. Свързването с плазмените протеини е умерено и намалява при по-високи концентрации. При липса на менингеално възпаление проникването в гръбначно-мозъчната течност (ГМТ) е минимално, но се увеличава при наличието на менингеално възпаление.

Както КН, така и колистин показват линейна ФК в клинично значимия диапазон на дозата.

Елиминиране

Оценено е, че приблизително 30% от приложения колистиметат натрий се превръща в колистин при здрави доброволци, неговият клирънс зависи от креатининовия клирънс и с намаляването на бъбречната функция, по-висок дял от КН се превръща в колистин. При пациенти с тежко увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 30 ml/min) степента на превръщане може да достигне 60 до 70%. КН се елиминира основно чрез бъбреците, посредством гломерулна филтрация. При здрави доброволци 60 до 70% от КН се екскретират непроменени в урината в рамките на 24 часа.

Елиминирането на активния колистин е описано в непълна степен. Колистин се резорбира в значителна степен от бъбречните тубули и може да бъде изведен по небъбречен път или да бъде подложен на бъбречен метаболизъм, с потенциал за натрупване в бъбреците.

Колистиновият клирънс намалява при бъбречно увреждане, вероятно поради засиленото превръщане на КН.

Съобщено е, че полуживотът на колистин при здрави доброволци и при пациенти с кистозна фиброза е съответно 3 h и 4 h, с общ клирънс около 3 l/h. При критично болни пациенти е съобщено, че полуживотът се удължава до около 9-18 h.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните за потенциална генотоксичност са ограничени и липсват данни за канцерогенност на колистиметат натрий. Доказано е, че колистиметат натрий индуцира хромозомни аберации в човешки лимфоцити *in vitro*. Този ефект може да е свързан с понижение в митотичния индекс, което също е било наблюдавано.

Проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове и мишки не показват тератогенни свойства. При все това, колистиметат натрий, прилаган интрамускулно по време на органогенезата при зайци в дози от 4,15 и 9,3 mg/kg, е довел до варусно стъпало при съответно 2,6 и 2,9% от фетусите. Тези дози са 0,5 и 1,2 пъти по-високи от максималната дневна доза при хора. В допълнение, повишената резорбция е възникнала при доза от 9,3 mg/kg.

Няма други предклинични данни относно безопасността от значение за предписващия, които да допълват данните относно безопасността, получени от експозицията на пациенти и вече описаните в други точки на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

Трябва да се избягва смесването на инфузионни, инжекционни разтвори и на разтвори за небулизатор, включващи колистиметат натрий.

6.3 Срок на годност

Преди първото отваряне: 2 години



Приготвени разтвори:

При разтваряне и разреждане под критичната мицелна концентрация от около 80 000 IU/ml се наблюдава значително увеличаване на хидролизата на колистиметат.

Разтвори под тази концентрация трябва да се използват веднага.

За разтвори за болус инжекция или за небулизация е доказана химическа и физическа стабилност на приготвения разтвор в оригиналния флакон, с концентрация $\geq 80\,000$ IU/ml за 24 часа при температура от 2 до 8°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се приложи веднага, освен ако методът на отваряне/разтваряне/разреждане изключва риск от микробно замърсяване. Пациентите, които се лекуват самостоятелно с небулизиран антибиотик, трябва да бъдат посъветвани да използват разтворите веднага след приготвянето им. Ако не се използва веднага, периодите и условията на съхранение по време на употреба са отговорност на потребителя. Обикновено те не надвишават 24 часа при 2-8°C, освен ако разтварянето и разреждането се провежда при контролирани и валидирани асептични условия.

Инфузионните разтвори, които са разредени над обема на оригиналния флакон и/или с концентрация $< 80\,000$ IU/ml, трябва да се използват веднага.

За разтвори за интратекално и интравентрикуларно приложение, разтвореният продукт трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон тип I с обем 10 ml, с червена отчупваща се капачка, поставен в картонена кутия с 1 флакон или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

За болус инжекция:

Разтворите съдържанието на флакона с не повече от 10 ml вода за инжекции или 0,9% натриев хлорид.

За инфузия:

Съдържанието на разтворения флакон може да се разрежи обикновено с 50 ml 0,9% натриев хлорид.

Когато се използват интратекален и интравентрикуларен начин на приложение, обемът, който се прилага не трябва да надвишава 1 ml (концентрация от 125 000 IU/ml след разтваряне).

За инхалация чрез небулизатор:

Разтворите съдържанието на флакона с вода за инжекции, до получаване на хипотоничен разтвор или 50:50 смес от вода за инжекции и 0,9% натриев хлорид, до получаване на изотоничен разтвор или 0,9% натриев хлорид, до получаване на хипертоничен разтвор.

Обемът на разтваряне трябва да е в съответствие с инструкциите за употреба на небулизатор. Обикновено не трябва да надвишава 4 ml.



Продуктите от небулизатора може да се вентилират навън или да се постави филтър. Небулизацията трябва да се извършва в добре проветрявана стая.

По време на разтваряне разклатете внимателно, за да се избегне образуване на пяна.

След разтваряне трябва да се получи бистър разтвор.

Само за еднократна употреба, всички остатъци от разтвора трябва да се изхвърлят.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20170268

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.08.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

25.04.2023 г.

