

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170247
Разрешение №	88269 / 14-11-2017
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

КОЛИСТИН ФЛОЕЛЛА 1 000 000 IU прах за инжекционен/инфузионен или инхалационен разтвор

COLISTIN FLOELLA 1 000 000 IU powder for solution for injection/infusion and inhalation

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 1 000 000 IU (приблизително 80 mg) колистиметат натрий (colistimethate sodium).

В продукта се използва 5% излишък на активното вещество, тъй като активността намалява по време на срока на годност на лекарствения продукт.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен или инхалационен разтвор

Бял до кремав лиофилизат във формата на диск или негови фрагменти с различни размери.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- КОЛИСТИН ФЛОЕЛЛА под формата на инжекционен/инфузионен разтвор е показан за приложение при възрастни и деца, включително при новородени, за лечение на тежки инфекции, причинени от 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 ФЛОЕЛЛА под формата на инхалационен разтвор е показан за приложение при възрастни, деца и юноши с муковисцидоза при лечение на хронични белодробни инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* (вж. точка 5.1).

Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Инжекционен и инфузионен разтвор

Приложената доза и продължителността на лечение трябва да бъдат съобразени с тежестта на инфекцията, както и с клиничния отговор. Трябва да се спазват терапевтичните препоръки.

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



Дозировка

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

Възрастни и юноши

Поддържащата доза е 9 милиона IU/ден, приложена като 2-3 отделни дози.

При критично болни пациенти трябва да бъде приложена натоварваща доза от 9 милиона IU. 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 и поддържаща доза до 12 милиона IU. Въпреки това, клиничният опит при 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 диализно лечение.

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.

При пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min се препоръчва намаляване на дозата. Препоръчва се прилагане два пъти дневно.

Креатининов клирънс [ml/min]	Дневна доза
$<50-30$	5,5 до 7,5 милиона IU
$<30-10$	4,5 до 5,5 милиона IU
<10	3,5 милиона IU

Хемодиализа и непрекъсната хемо(диа)филтрация

Колистин се диализира посредством конвенционална хемодиализа и непрекъсната вено-венозна хемо(диа)филтрация (CVVHF, CVVHDF). Има изключително ограничени данни от популационни фармакокинетични проучвания събрани от много малък брой пациенти на диализно лечение. Не могат да бъдат дадени категорични препоръки за дозата. Могат да бъдат обмислени следните режими:

Хемодиализа

Дни без ХД: 2,25 милиона IU/ден (2,2 до 2,3 милиона IU/ден).

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

Препоръчва се прилагане два пъти дневно.

CVVHF или CVVHDF

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 колестиметат 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.

Възрастни и деца с тегло ≤ 40 kg

75 000 до 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 муковисцидоза 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.

Начин на приложение

Колистиметат натрий под формата на инжекционен/инфузионен разтвор може да се прилага интравенозно (чрез инжекция или инфузия) или интрамускулно.

За начина на приготвяне на разтвора вижте точка 6.6.

Интравенозно приложение

Колистиметат натрий обикновено се прилага чрез интравенозна инфузия в 50 ml разтвор в продължение на около 30 минути или чрез интравенозна инжекция (доза до 2 милиона IU) в 10 ml разтвор в продължение на поне 5 минути.

Интрамускулно приложение

Ако интравенозно приложение е невъзможно, колистиметат натрий може да се прилага интрамускулно (бавно инжектиране в големи мускули).

КОЛИСТИН ФЛОЕЛЛА не трябва да се прилага интратекално и интравентрикуларно.

Инхалационен разтвор

Препоръчително е колистиметат натрий да се прилага под наблюдението на лекари с достатъчно опит с неговата употреба.

Дозировка

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

Препоръчителните дозови интервали са представени по-долу.

Приложение чрез инхалация

Възрастни, юноши и деца ≥ 2 -годишна възраст

1 до 2 милиона IU два до три пъти дневно (максимално 6 милиона IU/ден).

Деца < 2 -годишна възраст

0,5 до 1 милион IU два пъти дневно (максимално 2 милиона IU/ден).



Трябва да се спазват съответните клинични ръководства за схемите на лечение, включително за продължителност на лечението, периодичност и едновременно приложение на други антибактериални средства.

Пациенти в старческа възраст

Не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Бъбречно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата. Все пак се препоръчва повишено внимание при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се счита за необходимо коригиране на дозата.

Начин на приложение

За прилагане чрез инхалация.

Разтворът за инхалация трябва да се приготви в подходящ инхалатор (наличен в аптеките).

Колистиметат натрий се хидролизира до активното вещество колистин във воден разтвор.

За специални предпазни мерки при изхвърляне и работа с приготвения разтвор вижте точка 6.6.

Ако се приемат други лекарства, те трябва да се приемат по реда, препоръчан от лекаря.

Таблица за превръщане на дозата

В ЕС дозата колистиметат натрий 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 активността. 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 колистиметат натрий		
Сила на действие		≈ маса колистиметат натрий [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

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към колистиметат натрий или други полимиксини, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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 чувствителността на микроорганизмите към другите антибактериални средства. 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.

Клиничните данни за ефикасността и безопасността на колистиметат натрий за интравенозно приложение са ограничени. Препоръчителната доза при всички субпопулации в еднаква степен се основава на ограничени данни (клинични данни и фармакокинетични/ фармакодинамични данни). По-конкретно, има ограничени данни за безопасността при приложение на високи дози (> 6 милиона IU/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 определена 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 приложение 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 на възраст <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 и апнея. Трябва да се провежда наблюдение за периорална парестезия и парестезия на крайниците, които са признаци на предозиране (вж. точка 4.9).

Известно е, че колистиметат натрий редуцира пресинаптичното освобождаване на ацетилхолин в невромускулния синапс и 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 вероятността 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 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 4.9). 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.



Понякога може да са наблюдава бронхоспазъм при пациенти приеми колестиметат натрий чрез инхалация. Бронхоспазмът може да бъде предотвратен или лекуван чрез прилагане на подходящо лекарство от класа на β 2-агонистите.

КОЛИСТИН ФЛОЕЛЛА 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 колестиметат натрий с други лекарства, които са потенциално нефротоксични или невротоксични.

Изисква се внимание при едновременно приложение с други форми на колестиметат 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 колестиметат натрий в активното вещество колестин. Също толкова непознат е механизмът на колестинов клирънс, включително преработването му в бъбреците. Колестиметат натрий или колестин не индуцират действието на нито един от изследваните Р 450 (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 ФЛОЕЛЛА 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 колестин върху освобождаването на ацетилхолин, недеполяризиращите мускулни релаксанти трябва да бъдат използвани внимателно при пациенти, приемащи колестиметат натрий, тъй като техните ефекти могат да бъдат удължени (вж. точка 4.4).

Едновременното лечение с колестиметат 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).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

С оглед на високата токсичност и преминаването на колестиметат натрий през плацентата, като и липсата на адекватни добре контролирани проучвания при хора, лекарственият продукт може да се използва по време на бременност само в случаите, когато по мнение на лекаря, ползата за майката превишава риска за плода.

Кърмене

Колестиметат натрий се екскретира в кърмата. При жени, които кърмят, трябва да се използва внимателно, само в случаите на категорична необходимост.

Фертилитет

Проучванията при плъхове и мишки не доказват никакви тератогенни ефекти на колестиметат натрий.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Колестиметат натрий може да наруши психомоторикаа. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че неблагоприятни ефекти като замаяност и зрителни нарушения могат да



възникнат в хода на лечението. Пациентите не трябва да шофират или работят с машини, ако възникнат такива ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нарушения на имунната система

Алергични кожни обриви. Ако се появи обрив, приложението на лекарството трябва да се преустанови.

Нарушения на нервната система

Преходни сензорни нарушения (парестезия на лицето), замаяност, неясен говор, нарушения на зрението, състояние на обърканост, психози могат да се появят при пациенти, получаващи високи дози от лекарствения продукт, при пациенти с бъбречно увреждане, при които дозата е неадекватно намалена и при пациенти, приемащи едновременно кураре-подобни средства или невротоксични лекарства. Описаните по-горе нарушения се облекчават при намаляване на дозата.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Апнея.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Пруритус.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Бъбречно увреждане – може да се появи както при пациенти с нормална бъбречна функция, така и при пациенти с бъбречно увреждане, получаващи по-високи от препоръчителните дози и/или приемащи едновременно други антибиотици с нефротоксични ефекти. Тези нарушения обикновено отшумяват при прекратяване на лечението.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Дразнене на мястото на инжектиране, повишена температура.

Нежелани реакции, които могат да се проявят след прилагане на лекарството чрез инхалация

Бронхоспазм, болка в гърлото или устата, причинена от свръхчувствителност или инфекция с *Candida albicans*, кожни обриви, дължащи се на свръхчувствителност.

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 националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането на колиместат натрий може да доведе до невромускулна блокада, която може да причини симптоми като: състояние на обърканост, замаяност, атаксия, нистагъм, неясен говор, летаргия или апнея. В резултата на парализа на дихателните мускули, може да настъпи респираторен арест и като следствие дори смърт.

Предозирането може да причини и остра бъбречна недостатъчност, характеризираща се с намалено отделяне на урина и по-високи серумни нива на непротеинов азот и креатинин.



Ако се появят описаните симптоми, незабавно да се прекрати лечението, да се следят жизнените показатели (дишане, пулс, кръвно налягане) и да се приложи симптоматично лечение при необходимост.

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 фосфолипидите 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 други лекарствени класове.

Фармакокинетични-фармакодинамични взаимоотношения

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
<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 Граничните стойности важат за дози 2–3 милиона IU × 3. Може да се изисква натоварваща доза (9 милиона IU).

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 лекарството, поне при няколко типа инфекции, е под въпрос.

Видове, които обикновено са чувствителни
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>



Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (предишно име <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Микроорганизми с вродена резистентност
<i>Burkholderia cepacia</i> и свързаните видове
<i>Proteus spp.</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>

5.2 Фармакокинетични свойства

Информацията относно фармакокинетиката на колистиметат натрий и колистин е ограничена. Има индикации, 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 (HPLC), за определяне на плазмените концентрации на колистиметат натрий (колистин).

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

Разпределение

Обемът на разпределение на колистин при здрави доброволци е нисък и приблизително съответства на извънклетъчната течност (ECF). Обемът на разпределение нараства значително при критично болни пациенти. Свързването с плазмените протеини е умерено и намалява при повишени концентрации. При липса на менингеално възпаление проникването в гръбначномозъчната течност (CSF) е минимално, но се увеличава при наличието на менингеално възпаление. Както колистиметат натрий, така и колистин показват линейна фармакокинетика в клинично значимия диапазон на дозата.

След приложение при пациенти с муковисцидоза на 7,5 mg/kg/дневно, като отделни дози, прилагани като 30 минутна интравенозна инфузия, пиковата концентрация е 23 ± 6 mg/l и минималната концентрация на 8-ия час след приложението е $4,5 \pm 4$ mg/l. След приложение на колистиметат натрий при пациенти с подобни нарушения в доза от 2 милиона IU на всеки 8 часа в продължение на 12 дни, пиковата концентрация е 12,9 mg/l (5,7–29,6 mg/l) и минималната концентрация е 2,76 mg/l (1,0–6,2 mg/l).

При здрави доброволци, получаващи колистиметат натрий чрез интравенозна инжекция в доза 150 mg (т.е. приблизително 2 милиона IU), е наблюдавана пикова концентрация 18 mg/l след 10 минути.

Антибиотикът преминава в черния дроб, бъбреците, мозъчната тъкан, сърцето и мускулите. Обемът на разпределение при пациенти с муковисцидоза, при едно проучване, е определен като 0,09 l/kg.

Метаболизъм

Колистиметат натрий се превръща в база *in vivo*. Приблизително 80% от приложената доза се излъчва непроменена в урината. Не е установено отделяне чрез жлъчката и може да се приеме, че останалото лекарство се инактивира в тъканите. Механизмът на тези процеси е неизвестен.

Елиминиране

Установено е, че приблизително 30% от приложения колистиметат натрий се превръща в колистин при здрави доброволци. Неговият клирънс зависи от креатининовия клирънс и намаляване на бъбречната функция, по-голяма част от колистиметат натрий 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%. Колистиметат натрий се елиминира основно чрез бъбреците, посредством гломерулна филтрация. При здрави доброволци 60% до 70% от колистиметат натрий се екскретират непроменени в урината в рамките на 24 часа.

Елиминирането на активния колистин не е напълно описано. Колистин претърпява екстензивна бъбречна тубулна реабсорбция 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 колистиметат натрий.

Съобщено е, че полуживотът на колистиметат натрий при здрави доброволци и при пациенти с муковисцидоза е около 3 часа и 4 часа, съответно, с общ клирънс около 3 l/час. При критично болни пациенти е съобщено, че полуживотът се удължава до около 9-18 часа.

Елиминирането на колистиметат натрий, приложен чрез инхалация не е проучвано. При пациенти с муковисцидоза, получаващи 1 милион IU чрез инхалация два пъти дневно в продължение на 3 месеца, колистиметат натрий не е открит в урината.

Фармакокинетиката на колистиметат натрий изглежда е сходна при деца и възрастни, включително в напреднала възраст, при условие, че бъбречната функция е нормална. Налични са ограничени данни за употребата при новородени, които предполагат, че фармакокинетиката е подобна на тази при деца и възрастни. Все пак, поради възможността за по-високи пикове серумни концентрации и удължен полуживот, серумните нива на антибиотика трябва да се проследяват редовно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни за карциногенно действие на колистиметат натрий. Доказано е, че колистиметат натрий индуцира хромозомни аберации в човешки лимфоцити *in vitro*. Този ефект може да е свързан с понижаване в митотичния индекс, което също е било наблюдавано.

Проучвания за 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 довело 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, повишена резорбция е възникнала при доза от 9,3 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Повидон

6.2 Несъвместимости

Колистиметат натрий е физически и химически несъвместим с еритромицин, хидрокортизон, карбеницилин, цефалотин, цефалоридин, канамицин, линкомицин хидрохлорид. Разтворите на колистиметат натрий не трябва да се смесват с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на флакона и приготвяне на разтвора



Химическата и физическа стабилност при употреба е доказана за 3 дни при температура от 2°C до 8°C и 25°C. От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, продължителността и условията на съхранение в периода преди употреба са отговорност на потребителя и обичайно съхранението не би трябвало да надвишава 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако разтварянето и разреждането не се правят в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се пази от светлина.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от 8 ml, от безцветно стъкло, затворени с гумена запушалка и алуминиева капачка, в картонена кутия.

Опаковката съдържа 1 флакон или 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът е само за еднократна употреба.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Приготвеният разтвор трябва да се провери преди употреба, за да се види дали е прозрачен и не съдържа неразтворени частици. Разтворът може да се използва само ако е прозрачен и не съдържа примеси.

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

Интравенозно и интрамускулно приложение

Инфузионен разтвор

Съдържанието на флакона се разтваря в приблизително 2 ml вода за инжекции, като внимателно се разклаща, за да не се образува пяна. Този разтвор се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид до приблизително 50 ml до 100 ml и се прилага като интравенозна инфузия.

Разтвор за интравенозна инжекция

Съдържанието на флакона се разтваря в приблизително 2 ml вода за инжекции, като внимателно се разклаща, за да не се образува пяна. Този разтвор се разрежда с 0,9% разтвор на натриев хлорид до приблизително 10 ml и се прилага като интравенозна инжекция.

Разтвор за интрамускулна инжекция

Съдържанието на флакона се разтваря в приблизително 2 ml вода за инжекции, като внимателно се разклаща, за да не се образува пяна. Този разтвор може да се разрежи допълнително с вода или с 0,9% разтвор на натриев хлорид до приблизително 5 ml.

Приложение чрез инхалация

Разтвор за инхалация

Подходящата доза колициметат натрий се разтваря в 2 до 4 ml вода за инжекции или 0,9% разтвор на натриев хлорид. Прилага се в инхалатор.

За приложение на доза от 0,5 милиона IU колициметат натрий: съдържанието на флакона от 1 милион IU колициметат натрий се разтваря в 4 ml вода за инжекции или 0,9% разтвор на натриев хлорид. 2 ml от получения разтвор (половината от дозата) се прилага в инхалатор.



Разтворите трябва да се използват незабавно след приготвяне, но ако това не е възможно, разтворите трябва да се използват в рамките на 24 часа и да се съхраняват в хладилник.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Tarchomin Pharmaceutical Works "Polfa" S.A.
2, A. Fleminga Street
03-176 Warsaw
Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20170247

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

Дата на първо разрешаване: 04.08.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

