

Kor

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colistin TZF 500 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

Colistin TZF 1 000 000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 500 000 j.m. (około 40 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

Jedna fiolka zawiera 1 000 000 j.m. (około 80 mg) kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

W produkcie stosowany jest 5% nadmiar substancji czynnej z powodu spadku jej aktywności w okresie ważności leku.

Substancje pomocnicze – patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji i inhalacji.

Liofilizat koloru białego lub kremowego, w postaci krążka lub jego fragmentów różnej wielkości.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Ciężkie zakażenia ogólnoustrojowe i układowe wywoływane przez wrażliwe szczepy bakterii Gram-ujemnych (np. posocznice, zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych), jeśli rutynowo stosowane antybiotyki są przeciwwskazane lub nieskuteczne.
- W postaci inhalacji jako leczenie wspomagające doustną lub parenteralną antybiotykoterapię zakażeń dolnych dróg oddechowych u pacjentów z mukowiscydozą.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia kolistymetatem sodowym należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju.

Po uzyskaniu wyniku antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana antybiotyku.

Podjmując decyzję o leczeniu należy wziąć pod uwagę oficjalne właściwe wytyczne dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała oraz czynności nerek.

Podanie dożylne

Pacjenci o masie ciała do 60 kg: 50 000 j.m./kg mc. (4 mg/kg mc.) maksymalnie do 75 000 j.m./kg mc. (6 mg/kg mc.) na dobę, w 3 dawkach podzielonych (co 8 godzin).

Pacjenci o masie ciała powyżej 60 kg: 1 000 000 do 2 000 000 j.m. 3 razy na dobę (co 8 godzin). Maksymalna dobową dawką wynosi 6 000 000 j.m.

Dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą oraz u noworodków zaleca się monitorowanie stężenia kolistymetatu sodowego. Uważa się, że w większości zakażeń wystarczające jest stężenie 125 do 200 j.m./ml (10 do 15 µg/ml).

W poniższej tabeli zamieszczono proponowany schemat dawkowania u pacjentów z niewydolnością nerek o masie ciała powyżej 60 kg.

Stopień niewydolności nerek	Klirens kreatyniny [ml/min]	Dawki
Lekki	20–50	1 do 2 mln j.m. co 8 godzin
Umiarkowany	10–20	1 mln j.m. co 12 do 18 godzin
Ciężki	<10	1 mln j.m. co 18 do 24 godzin

Dokładne wielkości dawek należy ustalać na podstawie stężenia antybiotyku we krwi i ewentualnych objawów toksycznego działania kolistymetatu sodowego.

Czas leczenia

Leczenie trwa co najmniej 5 dni. U pacjentów z mukowiscydozą, zwłaszcza w zaostrzeniu choroby, leczenie należy kontynuować przez 12 dni.

Podanie w inhalacjach

Poniżej podano ogólne zalecenia dotyczące dawkowania. Dawkę kolistymetatu sodowego w postaci inhalacji należy jednak ustalić indywidualnie, w zależności od reakcji pacjenta.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat: 500 000 do 1 000 000 j.m. dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 2 lat i dorośli: 1 000 000 do 2 000 000 j.m. dwa razy na dobę.

Sposób podawania

Kolistymetat sodowy można podawać dożylnie (we wstrzyknięciach lub w infuzji), domięśniowo oraz w postaci inhalacji.

Sposób przygotowania roztworów – patrz punkt 6.6.

Podanie dożylne

Kolistymetat sodowy zwykle podaje się w infuzji dożylnej w 50 ml roztworu przez około 30 minut lub we wstrzyknięciu dożylnym w 10 ml roztworu (dawkę do 2 mln j.m.) przez co najmniej 5 minut.

Podanie domięśniowe

Jeśli podanie dożylne jest niemożliwe, kolistymetat sodowy można podać domięśniowo (wstrzykiwać powoli w duże mięśnie).

Inhalacje

Roztwór do inhalacji należy przygotowywać w odpowiednim inhalatorze (dostępny w aptekach).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy lub inne polimiksyne, lub którykolwiek składnik preparatu.

Miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- U pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę leku odpowiednio do stopnia niewydolności nerek.

- Przekraczanie zalecanych dawek kolistymetatu sodowego może powodować niewydolność nerek lub neurotoksyczność.
- W czasie leczenia zaleca się kontrolowanie obrazu krwi oraz stężenie azotu pozabiałkowego w surowicy krwi, zwłaszcza u pacjentów z niewydolnością nerek, mukowiscydozą, noworodków i pacjentów otrzymujących wysokie dawki leku.
- U pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji niekiedy może wystąpić skurcz oskrzeli. Zapobieganie lub leczenie skurczu oskrzeli polega na podawaniu odpowiedniego leku z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych.
- Szczególną ostrożność podczas stosowania kolistymetatu sodowego należy zachować u pacjentów z porfirią.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Kolistymetatu sodowego nie należy stosować jednocześnie z antybiotykami aminoglikozydowymi (np. gentamycyną, amikacyną, tobramycyną), cefalosporynami, lekami zwiotczającymi mięśnie typu kurary, lekami działającymi nefrotoksycznie (diuretyki pętlowe, cefalotyna, cefalorydyna, furosemid), lekami działającymi neurotoksycznie oraz zawierającymi eter. W przypadku konieczności podania któregoś z wyżej wymienionych leków jednocześnie z kolistymetatem sodowym należy zachować szczególną ostrożność.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jednak z uwagi na wysoką toksyczność, przenikanie kolistymetatu sodowego przez łożysko oraz brak odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych badań u ludzi, lek może być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy w opinii lekarza korzyść terapeutyczna dla matki przeważa nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Kolistymetat sodowy przenika do mleka matki. U kobiet karmiących piersią należy go stosować ostrożnie, tylko w razie bezwzględnej konieczności.

4. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Kolistymetat sodowy sporadycznie u niektórych pacjentów może powodować osłabienie sprawności psychofizycznej. Pacjenci, u których pojawią się takie objawy niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia, nie powinni prowadzić pojazdów i obsługiwać urządzeń mechanicznych do czasu ich ustąpienia.

4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia układu nerwowego:** przemijające zaburzenia czucia (parestezje w obrębie twarzy i zawroty głowy), zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia, stan splątania, psychozy mogą pojawić się u pacjentów otrzymujących duże dawki leku, u pacjentów z niewydolnością nerek, którym niewłaściwie zmniejszono dawkę leku oraz u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki typu kurary lub leki o działaniu neurotoksycznym. Zmniejszenie dawki leku łagodzi powyżej opisane zaburzenia.
- **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** bezdech.
- **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** alergiczne wysypki skórne. W przypadku pojawienia się wysypki lek należy odstawić.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** zaburzenia czynności nerek, obserwowane zarówno u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, jak i z niewydolnością nerek otrzymujących większe niż zalecane dawki leku i (lub) przyjmujących jednocześnie inne antybiotyki działające nefrotoksycznie. Zaburzenia te zwykle ustępują po odstawieniu leku.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Działania niepożądane mogące wystąpić po podaniu w inhalacjach

Skurecz oskrzeli; ból w gardle lub jamie ustnej, spowodowany nadwrażliwością lub zakażeniem drożdżakami *Candida albicans*; wysypki skórne spowodowane nadwrażliwością.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie kolistymetatu sodowego może doprowadzić do porażenia przekaźnictwa nerwowo-mięśniowego, które może wywołać następujące objawy: stan splątania, zawroty

głowy, ataksję, oczopląs, zaburzenia mowy, letarg lub bezdech. W wyniku porażenia mięśni oddechowych może dojść do zatrzymania oddychania, a w konsekwencji nawet i do śmierci.

Ponadto przedawkowanie kolistymetatu sodowego może spowodować ostrą niewydolność nerek objawiającą się zmniejszeniem objętości oddawanego moczu, zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny w surowicy krwi.

W przypadku pojawienia się powyższych objawów lek należy natychmiast odstawić, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie tętnicze) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakokinetyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, polimiksyny

Kod ATC: J 01 XB 01

Kolistymetat sodowy (kolistyna) należy do grupy antybiotyków polimiksynowych.

Cząsteczka polimiksyn zbudowana jest z peptydów otrzymywanych z hodowli szczepu *Bacillus polymyxa* v. *Colistinus*. Antybiotyki te różnią się od innych antybiotyków polipeptydowych obecnością łańcucha kwasu tłuszczowego w cząsteczce.

Kolistymetat sodowy wykazuje działanie bakteriobójcze. Działa jak kationowy detergent. Działając na fosfolipidy i lipopolisacharydy błony komórkowej uszkadza błonę cytoplazmatyczną komórki bakteryjnej, co prowadzi do zmiany integralności osmotycznej błony cytoplazmatycznej. Następuje wyciek składników z wnętrza komórki, a następnie jej śmierć.

Bakterie odporne na kolistymetat sodowy mają zmodyfikowane grupy fosforanowe w lipopolisacharydach błony komórkowej, które są zastępowane etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są zastąpione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Między kolistymetatem sodowym a polimiksyną B można spodziewać się pojawienia oporności krzyżowej. Ponieważ mechanizm działania polimiksyn różni się od innych

antybiotyków, dlatego oporność na kolistynę i polimiksyny powodowana w wyniku powyższego mechanizmu nie dotyczy antybiotyków z innych grup.

Sugeruje się, że minimalne stężenie hamujące wzrost bakterii wrażliwych na kolistymetat sodowy (MIC) wynosi ≤ 4 mg/l. Bakterie dla których MIC jest ≥ 8 mg/l należy uważać za odporne.

Zwykle wrażliwe garunki bakterii
<i>Acinetobacter spp.</i> *
<i>Citrobacter spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki bakterii, których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
Bakterie naturalnie odporne
<i>Brucella spp.</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> oraz pokrewne szczepy
<i>Neisseria spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>
<i>Providencia spp.</i>
<i>Serratia spp.</i>
Bakterie beztlenowe
Wszystkie bakterie Gram-dodatnie

* Wyniki uzyskane w badaniach *in vitro* nie zawsze korelują z odpowiedzią kliniczną.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Kolistymetat sodowy nie wchłania się po podaniu doustnym. Po domięśniowym podaniu 2 mg/kg mc. osiąga maksymalne stężenie (5 do 7 $\mu\text{g/ml}$) w ciągu 1 do 2 godzin. Po dożylnym podaniu tej samej dawki, maksymalne stężenie (około 18 $\mu\text{g/ml}$) występuje po 10 minutach, a po 1 do 2 godzin stężenie leku w surowicy krwi jest porównywalne ze stężeniem występującym po podaniu domięśniowym.

Wchłanianie kolistymetatu sodowego po podaniu w postaci inhalacji zależy od wielkości cząsteczki aerozolowej, rodzaju nebulizatora oraz od wydolności płuc. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów z różnymi zakażeniami, otrzymujących kolistymetat sodowy w postaci inhalacji, stężenie leku było na poziomie od zera do 4 mg/l (uważane już za terapeutyczne) lub wyższego. Dlatego podczas podawania produktu leczniczego w postaci inhalacji należy zawsze brać pod uwagę możliwość ogólnoustrojowego wchłaniania.

Dystrybucja

Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z mukowiscydozą w dawce 7,5 mg/kg mc. na dobę, w dawkach podzielonych, w 30 minutowych infuzjach, maksymalne stężenie wynosiło 23 ± 6 mg/l, zaś stężenie minimalne po 8 godzinach od podania wynosiło $4,5 \pm 4$ mg/l. Po podaniu kolistymetatu sodowego pacjentom z podobnymi schorzeniami w dawce 2 mln j.m. co 8 godzin przez 12 dni, maksymalne stężenie wynosiło 12,9 mg/l (5,7 – 29,6 mg/l), zaś stężenie minimalne wynosiło 2,76 mg/l (1,0 – 6,2 mg/l).

U zdrowych ochotników otrzymujących kolistymetat sodowy we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 150 mg (tj. około 2 mln j.m.) stężenie maksymalne 18 mg/l obserwowano po 10 minutach.

Polimiksyny wiążą się z białkami w niewielkim stopniu. Antybiotyk przenika do wątroby, nerek, tkanki mózgowej, serca i mięśni. Objętość dystrybucji u pacjentów z mukowiscydozą w jednym z badań określono na 0,09 l/kg.

Metabolizm

W warunkach *in vivo* kolistymetat sodowy jest przekształcany do zasady. Około 80% podanej dawki wykrywane jest w moczu w postaci niezmienionej. Nie stwierdzono wydalania żółcią, co sugeruje, że pozostała część leku jest unieczynniana w tkankach. Jednak mechanizm tych procesów jest nieznan.

Wydalanie

Kolistymetat sodowy wydalany jest przez nerki - około 40% podanej dawki w ciągu pierwszych 8 godzin, a około 80% po 24 godzinach. Ponieważ zdecydowana większość antybiotyku wydalana jest przez nerki, dlatego u pacjentów z niewydolnością nerek należy zmniejszyć dawkę, by zapobiec kumulacji.

Okres półtrwania u zdrowych dorosłych pacjentów po dożylnym podaniu wynosił około 1,5 godziny, zaś u pacjentów z mukowiscydozą po podaniu pojedynczej dawki w 30 minutowej infuzji wynosił $3,4 \pm 1,4$ godziny.

Wydalenie kolistymetatu sodowego po podaniu w inhalacji nie było badane. U pacjentów z mukowiscydozą po podawaniu dawki 1 mln j.m. w postaci inhalacji dwa razy na dobę przez 3 miesiące nie wykryto kolistymetatu sodowego w moczu.

Kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna u dzieci i dorosłych (w tym u osób w podeszłym wieku) z prawidłową czynnością nerek. Z ograniczonych badań u noworodków wynika, że kinetyka kolistymetatu sodowego jest podobna do kinetyki antybiotyku u dzieci i dorosłych. Jednak, z uwagi na możliwość osiągnięcia większych stężeń maksymalnych i dłuższego okresu półtrwania, należy monitorować stężenie antybiotyku w surowicy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak danych dotyczących kancerogennego działania kolistymetatu sodowego. W badaniach *in vitro* wykonanych na ludzkich limfocytach stwierdzono indukcję aberacji chromosomalnej. Działanie to prawdopodobnie zależy od indeksu mitotycznego, który również był obserwowany.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozmnażanie wykonane na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jakkolwiek u królików w okresie organogenezy po domięśniowym podaniu kolistymetatu sodowego w dawkach 0,5- i 1,2-krotnie większych od maksymalnych dobowych dawek stosowanych u ludzi obserwowano w kilku przypadkach (2,7%) wrodzone zniekształcenie stopy u płodu oraz zwiększenie liczby resorpcji.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Poliwinylopirolidon.

6.2 Niezgodności

Kolistymetat sodowy wykazuje niezgodności fizykochemiczne z erytromycyną, hydrokortyzonem, karbenicyliną, cefalotyną, cefalorydyną, kanamycyną, chlorowodorkiem linkomycyny. Roztworów kolistymetatu sodowego nie należy mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki o pojemności 8 ml z bezbarwnego szkła, zamknięte korkiem gumowym i zabezpieczone kapslem Al. Fiolki zawierające 500 000 j.m. lub 1 000 000 j.m. pakowane są w tekturowe pudełka po 1 lub 20 fiolek.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Roztwór do wstrzykiwań domięśniowych

Zawartość fiolki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór można jeszcze rozcieńczyć wodą lub 0,9% roztworem chlorku sodu do około 5 ml.

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych

Zawartość fiolki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 10 ml i podawać we wstrzyknięciu przez co najmniej 5 minut.

Roztwór do infuzji

Zawartość fiolki rozpuścić w około 2 ml wody do wstrzykiwań, delikatnie wstrząsając - nie dopuścić do spienienia roztworu. Przygotowany roztwór rozcieńczyć 0,9% roztworem chlorku sodu do około 50 ml do 100 ml i podawać w krótkiej infuzji dożylniej przez około 30 minut.

Uwaga! Zgodnie z zasadami poprawnego postępowania roztwory powinny być podane bezpośrednio po przygotowaniu.

Roztwory do wstrzyknięć domięśniowych i dożylnych przygotowane zgodnie z wyżej podanym sposobem zachowują trwałość przez 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C (lodówka).

Roztwory przygotowane do infuzji dożylnych należy zużyć w ciągu 24 godzin.

Roztwór do inhalacji

Odpowiednią dawkę kolisymentu sodowego rozpuścić w 2 do 4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworu chlorku sodu. Podawać w inhalatorze.

Uwaga: Roztwór do inhalacji należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A.Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Dawka 500 000 j.m. 839/S, 2825, R/3664

Dawka 1 000 000 j.m. 840/S, 2826, R/3665

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

25.11.1975 / 28.08.1990 / 27.07.2000 / 31.03.2005 / 15.03.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

ŻUUS -07- 20