

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colistimethate Accord, 1 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Colistimethate Accord, 2 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 000 000 j.m., co odpowiada około 80 g kolistymetatu sodowego.
Każda fiolka zawiera 2 000 000 j.m., co odpowiada około 160 g kolistymetatu sodowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Proszek liofilizowany o barwie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Colistimethate Accord jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci, w tym noworodków, w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych wybranymi tlenowymi drobnoustrojami chorobotwórczymi Gram-ujemnymi, u pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawana dawka i czas trwania leczenia powinny uwzględniać ciężkość zakażenia oraz odpowiedź kliniczną. Należy przestrzegać oficjalnych wytycznych dotyczących właściwego stosowania produktów leczniczych.

Dawka wyrażona jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.) kolistymetatu sodowego (CMS). Tabela przeliczenia kolistymetatu sodowego w j.m. na kolistymetat sodowy w mg oraz na mg aktywności zasady kolistyny (CBA) znajduje się na końcu tego punktu.

Dawkowanie

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania opracowano na podstawie ograniczonych populacyjnych danych farmakokinetycznych u pacjentów w stanie krytycznym (patrz punkt 4.4).

Dorośli i młodzież

Dawka podtrzymująca 9 000 000 j.m. na dobę w 2-3 dawkach podzielonych.

U pacjentów w stanie krytycznym należy podać dawkę nasycającą 9 000 000 j.m.

Nie określono, jaki powinien być najwłaściwszy odstęp czasu do podania pierwszej dawki podtrzymującej.

Modelowanie wskazuje, że w niektórych przypadkach, u pacjentów z dobrą czynnością nerek, może być konieczne podawanie dawki nasycającej i podtrzymującej do 12 000 000 j.m. Doświadczenie kliniczne z takimi dawkami jest jednak skrajnie ograniczone i nie określono bezpieczeństwa stosowania.

Dawka nasycająca dotyczy pacjentów z prawidłową i zaburzoną czynnością nerek, w tym pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu.

Zaburzenia czynności nerek

W zaburzeniach czynności nerek konieczne jest dostosowanie dawki, ale dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z zaburzeniami czynności nerek są bardzo ograniczone.

Następujący sposób dostosowywania dawki proponuje się jako wytyczną.

U pacjentów z klirens kreatyniny < 50 mL/minutę zaleca się zmniejszenie dawki:

Zaleca się podawanie dwóch dawek na dobę.

Klirens kreatyniny (mL/minutę)	Dawka na dobę
$< 50 - 30$	5,5 - 7,5 milionów j.m.
$< 30 - 10$	4,5 - 5,5 milionów j.m.
< 10	3,5 miliona j.m.

Hemodializa i ciągła hemofiltracja lub hemodiafiltracja

Wydaje się, że kolistyna podlega dializie przeprowadzonej za pomocą konwencjonalnej hemodializy i ciągłej dożylniej hemofiltracji lub hemodiafiltracji (ang. Continuous venovenous haemofiltration, CVVHF, ang. Continuous venovenous haemodiafiltration, CVVHDF). Dostępne dane pochodzące z badań populacyjnych farmakokinetyki z udziałem bardzo małej liczby pacjentów poddawanych leczeniu nerkozastępczemu są skrajnie ograniczone. Nie można podać dokładnych zaleceń dotyczących dawkowania. Można rozważyć poniższe schematy.

Hemodializa

Dni bez HD: 2,25 miliona j.m. na dobę (2,2 - 2,3 miliona j.m. na dobę).

Dni z HD: 3 miliona j.m. na dobę w dniach z hemodializą, do podawania po sesji HD.

Zaleca się podawanie dwóch dawek na dobę.

CVVHF/CVVHDF

Jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się podawanie trzech dawek na dobę.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Uważa się, że u pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek modyfikacja dawkowania nie jest konieczna.

Dzieci i młodzież

Dane potwierdzające schemat dawkowania u dzieci i młodzieży są bardzo ograniczone. Podczas doboru dawki należy uwzględnić dojrzałość nerek. Dawkę należy określić na podstawie beztłuszczowej masy ciała.

Dzieci o masie ciała ≤ 40 kg

75 000 j.m. - 150 000 j.m./kg mc. na dobę podzielone na 3 dawki.

U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg należy rozważyć zastosowanie zaleceń dotyczących dawkowania u osób dorosłych.

Stosowanie dawek $> 150\,000$ j.m./kg mc. na dobę zgłaszano u dzieci z mukowiscydozą.

Brak danych dotyczących stosowania lub wielkości dawki nasycającej u dzieci w stanie krytycznym.

Nie określono zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Podanie dooponowe i podanie do komory mózgowej.

Na podstawie ograniczonych danych, u osób dorosłych zalecana jest następująca dawka:

Podanie do komory mózgowej
125 000 j.m. na dobę.

Dawki podawane dooponowo nie powinny przekraczać dawek zalecanych do podania do komory mózgowej.

Nie można podać szczegółowych zaleceń dotyczących dawkowania u dzieci drogą dooponową i do podania do komory mózgowej.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Colistimethate Accord podawany jest w powolnej infuzji dożylniej trwającej 30-60 minut. Pacjenci z implantowanym na stałe portem dożylnym (TIVAD) mogą tolerować jednorazowe wstrzyknięcie dożylne (tzw. bolus) dawki do 2 milionów jednostek w 10 mL roztworu podawane przez co najmniej 5 minut (patrz punkt 6.6).

Kolistymetat sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny. W celu przygotowania dawki, szczególnie gdy konieczne jest połączenie kilku fiolek, rekonstytucję wymaganej dawki należy przeprowadzić z zachowaniem ścisłej aseptyki (patrz punkt 6.6).

Tabela przeliczenia dawek:

W UE dawka kolistymetatu sodowego (CMS) musi być przepisywana i podawana wyłącznie w jednostkach międzynarodowych (j.m.). Na oznakowaniu produktu podana jest liczba j.m w fiolece.

Z powodu różnych sposobów wyrażania dawki w odniesieniu do mocy, dochodziło do zamieszania i błędów w leczeniu. W Stanach Zjednoczonych i innych częściach świata dawka jest wyrażana w miligramach aktywności kolistyny zasady (mg CBA).

Poniższa tabela przeliczeniowa jest przygotowana w celach informacyjnych, a wartości należy traktować tylko jako nominalne i przybliżone.

Tabela przeliczenia kolistymetatu sodowego (CMS)

Moc		≈ masa kolistymetatu sodowego (CMS) (mg) *
j.m.	≈ 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

* Nominalna moc substancji leczniczej = 12 500 j.m/mg

4.3 Przeciwwskazania

Uczulenie na kolistymetat sodowy, kolistynę lub inne polimyksyny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy rozważyć podawanie dożylne kolistymetatu sodowego z innym lekiem przeciwbakteryjnym, gdy jest to możliwe, biorąc pod uwagę pozostałą wrażliwość drobnoustroju lub drobnoustrojów objętych leczeniem. Ze względu na to, że zgłaszano rozwój oporności na kolistynę podawaną dożylnie, w szczególności w przypadku stosowania w monoterapii, aby zapobiec rozwojowi oporności, należy rozważyć jednoczesne podawanie z innym lekiem przeciwbakteryjnym.

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dożylnego kolistymetatu sodowego są ograniczone. Zalecane dawki we wszystkich podgrupach są w równym stopniu oparte na ograniczonych danych (dane kliniczne i dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne). W szczególności są dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania dużych dawek (> 6 000 000 j.m. na dobę) oraz stosowania dawki nasycającej i dawek dla szczególnej populacji (pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz dzieci i młodzież). Kolistymetat sodowy należy stosować tylko wtedy, gdy inne, częściej przepisywane antybiotyki, nie są skuteczne lub nie są właściwe.

U każdego pacjenta należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia i regularnie w czasie leczenia. Dawkę kolistymetatu sodowego należy dostosować zgodnie z klirensiem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Pacjenci z hipowolemią lub otrzymujący inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności spowodowanej kolistyną (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Nefrotoksyczność zgłaszano w niektórych badaniach jako powiązaną z dawką skumulowaną i czasem trwania leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z przedłużonego czasu trwania leczenia wobec zwiększonego ryzyka toksyczności dla nerek.

Dzieci i młodzież

Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu niemowlętom w wieku < 1 roku, ponieważ czynność nerek w tej grupie wiekowej nie jest w pełni dojrzała. Ponadto, nie jest znany wpływ niedojrzałej czynności nerek i metabolizmu na przekształcenie kolistymetatu sodowego w kolistynę.

Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy bezwzględnie przerwać leczenie kolistymetatem sodowym i wdrożyć odpowiednie działania.

Zgłaszano, że duże stężenie kolistymetatu sodowego w surowicy, które może być spowodowane przedawkowaniem lub niezmnieszeniem dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, prowadziło do wystąpienia objawów działania neurotoksycznego, takich jak parestezje twarzy, osłabienie mięśni, zawroty głowy, niewyraźna mowa, niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia widzenia, splątanie, psychoza i bezdech. Należy prowadzić obserwację w celu wykrycia parestezji okołoustnych i parestezji kończyn, będących oznakami przedawkowania (patrz punkt 4.9).

Jak wiadomo, kolistymetat sodowy zmniejsza ilość acetylocholinę uwalnianą z presynaptycznych połączeń nerwowo-mięśniowych i u pacjentów z miastenią należy go stosować z zachowaniem największej ostrożności i tylko w razie wyraźnej konieczności.

Zgłaszano zatrzymanie czynności oddechowej po podaniu domięśniowym kolistymetatu sodowego. Zaburzenia czynności nerek zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia bezdechu i blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego po podaniu kolistymetatu sodowego.

U pacjentów z porfirią kolistymetat sodowy należy stosować ze skrajną ostrożnością.

Zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano po zastosowaniu prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych i może ono również wystąpić po zastosowaniu kolistymetatu sodowego. Ich nasilenie może być od łagodnego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę to rozpoznanie u pacjentów, u których w trakcie lub po zakończeniu stosowania kolistymetatu sodowego występuje biegunka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia cefazoliną oraz rozpoczęcie specyficznego leczenia w kierunku zakażenia *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych, które hamują perystaltykę.

Zgłoszono kilka przypadków rzekomego zespołu Barttera u dzieci i osób dorosłych po dożylnym podaniu kolistymetatu sodowego. W podejrzewanych przypadkach należy rozpocząć monitorowanie stężeń elektrolitów w surowicy i wdrożyć odpowiednie postępowanie, jednak normalizacja zaburzeń równowagi elektrolitowej może nie zostać osiągnięta bez przerwania podawania kolistymetatu sodowego.

Podawany dożylnie kolistymetat sodowy nie przenika przez barierę krew-mózg w stopniu istotnym klinicznie. Dooponowe lub do komory mózgowej podawanie kolistymetatu sodowego w leczeniu zapalenia opon

mózgowych nie było systematycznie badane w badaniach klinicznych i jest wsparte tylko opisami przypadków. Dane dotyczące dawkowania są bardzo ograniczone. Najczęściej obserwowanym objawem niepożądanym podawania kolistymetatu sodowego było jałowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie dożylnie kolistymetatu sodowego z innymi lekami, które mogą być nefrotoksyczne lub neurotoksyczne, należy przeprowadzać z zachowaniem dużej ostrożności. Stosowanie kolistyny równocześnie z lekami wykazującymi toksyczność nerkową, zwiększa ryzyko nefrotoksyczności. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, należy wzmocnić monitorowanie czynności nerek. Takie leki są reprezentowane głównie przez jodowane środki kontrastowe, antybiotyki aminoglikozydowe, takie jak gentamycyna, amikacyna, netilmycyna i tobramycyna, związki organoplatynowe, metotreksat w dużych dawkach, niektóre leki przeciwwirusowe (takie jak „cyklowiry”, foskarnet), pentamidyna, cyklosporyna lub takrolimus. Może istnieć zwiększone ryzyko nefrotoksyczności w przypadku jednoczesnego podawania z antybiotykami cefalosporynowymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z innymi postaciami kolistymetatu sodowego, ze względu na małe doświadczenie i prawdopodobieństwo sumarycznej toksyczności.

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji. Mechanizm przekształcenia kolistymetatu sodowego w substancję czynną, kolistynę, nie jest opisany. Mechanizm klirensu kolistyny, w tym w nerkach, jest w równym stopniu nieznan. Kolistymetat sodowy ani kolistyna nie indukowały aktywności żadnego z badanych enzymów P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5) w badaniach *in vitro* w ludzkich hepatocytach.

Należy wziąć pod uwagę możliwość występowania interakcji lekowych podczas jednoczesnego podawania kolistymetatu sodowego z lekami o znanym hamującym lub indukującym działaniu na enzymy metabolizujące leki lub z lekami, o których wiadomo, że są substratami nerkowych mechanizmów nośnikowych.

Ze względu na wpływ kolistyny na uwalnianie acetylocholino, u pacjentów otrzymujących kolistymetat sodowy, należy z zachowaniem ostrożności stosować niedepolaryzujące leki zwiotczające mięśnie, ponieważ ich działanie może być wydłużone (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z miastenią należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego leczenia kolistymetatem sodowym i makrolidami, takimi jak azytromycyna i klarytromycyna, lub fluorochinolonami, takimi jak norfloksacyna i cyprofloksacyna (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne podawanie kolistymetatu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi może nasilać jego działanie przeciwzakrzepowe. Ryzyko może się różnić w zależności od zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, dlatego trudno jest ocenić wpływ kolistymetatu na wzrost INR (międzynarodowego współczynnika znormalizowanego). INR należy często monitorować w trakcie i krótko po równoczesnym podaniu kolistymetatu z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich danych dotyczących stosowania kolistymetatu sodowego u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone z pojedynczą dawką u kobiet w ciąży wykazały, że kolistymetat sodowy przenika przez łożysko, a tym samym potencjalnie może wywierać toksyczny wpływ na płód, jeśli będzie podawany wielokrotnie w trakcie ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach dotyczące wpływu kolistymetatu sodowego na reprodukcję i rozwój są niewystarczające (patrz punkt 5.3, Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Kolistymetat sodowy powinien być stosowany u kobiet w ciąży jedynie wtedy, gdy w opinii

lekarza korzyść terapeutyczna dla matki przeważa nad zagrożeniem dla płodu.

Karmienie piersią

Kolistymetat sodowy przenika do mleka matki. Karmienie piersią podczas stosowania produktu leczniczego nie jest zalecane.

Płodność

Brak danych dotyczących możliwego wpływu kolistymetatu sodowego na płodność człowieka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pozajelitowe leczenie kolistymetatem sodowym może skutkować neurotoksycznością z możliwością wystąpienia objawów takich jak zawroty głowy, dezorientacja i zaburzenia widzenia. Należy pouczyć pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn, jeśli takie objawy wystąpią.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym jest zaburzenie czynności nerek, a rzadziej niewydolność nerek, zwykle po zastosowaniu większych niż zalecane dawek u pacjentów z prawidłową czynnością nerek lub niezmniejszeniu dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi antybiotykami działającymi nefrotoksycznie. Efekt jest zwykle odwracalny po przerwaniu leczenia, ale w rzadkich przypadkach może być konieczne leczenie nerkozastępcze.

Zgłaszano, że wysokie stężenia kolistymetatu sodowego w surowicy, które mogą być związane z przedawkowaniem lub niezmniejszeniem dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, prowadzą do działań neurotoksycznych, takich jak parestezje twarzy, osłabienie mięśni, zawroty głowy, niewyraźna mowa, niestabilność naczynioruchowa, zaburzenia widzenia, dezorientacja, psychoza i bezdech. Jednoczesne stosowanie z niedepolaryzującymi lekami zwiotczającymi mięśnie lub antybiotykami o podobnych działaniach neurotoksycznych może również prowadzić do neurotoksyczności. Zmniejszenie dawki kolistymetatu sodowego może złagodzić te objawy.

Wiadomo, że występują reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka skórna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia takich reakcji, należy przerwać leczenie kolistymetatem sodowym.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Częstość definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka skórna i obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Neurotoksyczność, taka jak parestezje twarzy, ust i okolic ust, ból głowy i osłabienie mięśni
	Częstość nieznana	Zawroty głowy Ataksja
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Świąd
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo często	Zaburzenia czynności nerek objawiające się zwiększonym stężeniem kreatyniny we krwi i (lub) mocznika i (lub) zmniejszonym klirens kreatyniny
	Rzadko	Niewydolność nerek
Zaburzenia metabolizmu	Częstość nieznana	Zespół pseudo-Barttera*

i odżywiania		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Częstość nieznana	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może skutkować blokowaniem przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, które może z kolei może doprowadzić do osłabienia mięśni, bezdechu i ewentualnego zatrzymania oddechu. Ponadto przedawkowanie kolistymetatu może spowodować ostrą niewydolność nerek objawiającą się zmniejszeniem objętości oddawanego moczu, zwiększeniem stężenia azotu mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Brak konkretnego antidotum, dlatego należy stosować leczenie objawowe. Można zastosować środki zwiększające szybkość wydalania kolistyny, tj. diureza forsowana mannitolem, przedłużona hemodializa lub dializa otrzewnowa, jednak ich skuteczność pozostaje nieznana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, polimyksyny.

Kod ATC: J01XB01

Mechanizm działania

Kolistyna jest cyklicznym polipeptydowym lekiem przeciwbakteryjnym, należącym do grupy polimyksyn. Działanie polimyksyn polega na uszkodzaniu błony komórkowej, czego fizjologicznym następstwem jest śmierć bakterii. Polimyksyny działają wybiórczo na tlenowe bakterie Gram-ujemne, które mają hydrofobową błonę zewnętrzną.

Oporność

Bakterie odporne charakteryzują się modyfikacją grup fosforanowych lipopolisacharydów, poprzez zastąpienie 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 kolistyną (polimyksyną E) a polimyksyną B można spodziewać się wystąpienia oporności krzyżowej. Ze względu na to, że mechanizm działania polimyksyn różni się od mechanizmu działania innych leków przeciwbakteryjnych, można spodziewać się, że oporność na kolistynę i polimyksyny nie spowoduje wystąpienia oporności na inne grupy leków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Zgłaszano, że polimyksyny mają zależne od stężenia działanie bakteriobójcze na wrażliwe bakterie. Uznaje się, że współczynnik fAUC/MIC jest powiązany ze skutecznością kliniczną.

Kryteria interpretacji testów wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla testów wrażliwości zostały ustanowione przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) dla kolistymetatu sodowego i znajdują się tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xls

Wrażliwość

W przypadku wybranych gatunków częstość występowania oporności nabytej może różnić się pod względem regionu geograficznego i czasu, dlatego pożądane są na danym obszarze informacje dotyczące oporności, zwłaszcza w leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalistycznej, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że stosowanie leku przynajmniej w pewnych typach zakażeń jest wątpliwe.

Gatunki powszechnie wrażliwe
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki, w przypadku których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dawniej <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Drobnoustroje naturalnie odporne
<i>Burkholderia cepacia</i> i gatunki pokrewne. <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia</i> spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych kolistymetatu sodowego i kolistyny są ograniczone. Istnieją przesłanki, że właściwości farmakokinetyczne u pacjentów w stanie krytycznym różnią się od właściwości farmakokinetycznych u pacjentów z mniej nasilonymi zaburzeniami fizjologicznymi, czy zdrowych ochotników. Następujące dane są oparte na badaniach z zastosowaniem HPLC, w celu określenia stężenia kolistymetatu sodowego (kolistyny) w osoczu.

Po infuzji kolistymetatu sodowego, nieczynny prekursor ulega przekształceniu w czynną kolistynę. Wykazano, że maksymalne stężenie kolistyny w osoczu u pacjentów w stanie krytycznym występuje z opóźnieniem do 7 godzin po podaniu kolistymetatu sodowego.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji kolistyny u zdrowych osób jest mała i odpowiada w przybliżeniu objętości płynu pozakomórkowego (ang. extracellular fluid, ECF). Objętość dystrybucji jest istotnie zwiększona u pacjentów w stanie krytycznym. Wiązanie z białkami jest umiarkowane i zmniejsza się przy większych stężeniach. Jeśli u pacjenta nie występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) jest minimalne, ale zwiększa się w zapaleniu opon.

Zarówno kolistymetat sodowy, jak i kolistyna mają liniową farmakokinetykę w zakresie dawek istotnych klinicznie.

Eliminacja

Szacuje się, że około 30% kolistymetatu sodowego jest przekształcane do kolistyny u zdrowych osób, klirens zależy od klirensu kreatyniny, a gdy czynność nerek słabnie, większa ilość kolistymetatu sodowego jest przekształcona do kolistyny. U pacjentów ze znacznie obniżoną czynnością nerek (klirens kreatyniny

<30 mL/minutę), stopień przekształcania może wynosić nawet 60 do 70%. Kolistymetat sodowy jest wydalany głównie przez nerki poprzez przesączanie kłębuszkowe. U zdrowych osób 60% do 70% kolistymetatu sodowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, w ciągu 24 godzin.

Eliminacja czynnej kolistyny nie jest w pełni opisana. Kolistyna ulega rozległemu kanalikowemu wchłanianiu zwrotnemu w nerkach i może być usunięta inną drogą niż przez nerki lub podlega metabolizmowi nerkowemu z możliwą kumulacją w nerkach. Klirens kolistyny zmniejsza się w zaburzeniach czynności nerek, prawdopodobnie z powodu zwiększonego przekształcania kolistymetatu sodowego.

Okres półtrwania kolistyny u zdrowych osób i u osób z mukowiscydozą wynosi odpowiednio około 3 godziny i 4 godziny, z klirensiem całkowitym wynoszącym około 3 L/godzinę. U pacjentów w stanie krytycznym zgłaszano, że okres półtrwania jest wydłużony do około 9-18 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane dotyczące potencjalnej genotoksyczności są ograniczone i brak jest danych dotyczących rakotwórczości kolistymetatu sodowego. W badaniach ludzkich limfocytów wykazano indukcję aberracji chromosomalnych pod wpływem kolistymetatu sodowego w warunkach *in vitro*. Efekt ten może być związany ze zmniejszeniem indeksu mitotycznego, co również obserwowano.

Wyniki badań toksyczności reprodukcyjnej na szczurach i myszach nie wykazały działania teratogennego. Tym niemniej, w badaniach na królikach w okresie organogenezy stwierdzono, że domięśniowe podanie kolistymetatu sodowego w dawce 4,15 mg/kg mc. i 9,3 mg/kg mc. powodowało wystąpienie stopy końsko- szpotawej u odpowiednio 2,6% i 2,9% płodów. Podane dawki stanowiły 0,5 i 1,2 maksymalnej dawki dobowej stosowanej u ludzi. Ponadto, stwierdzono że podawanie dawki 9,3 mg/kg mc. wiązało się ze zwiększonym wchłanianiem.

Poza informacjami przedstawionymi w pozostałych częściach charakterystyki produktu leczniczego brak jest innych przedklinicznych danych o bezpieczeństwie istotnych z punktu widzenia lekarza przepisującego produkt leczniczy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory do infuzji oraz roztwory do wstrzykiwań zawierające kolistymetat sodowy nie powinny być łączone.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka:
2 lata

Roztwór rekonstruowany/rozcieńczony:

Hydroliza kolistymetatu jest znacznie zwiększona po rekonstrukcji i rozcieńczeniu poniżej krytycznego stężenia micelnego około 80 000 j.m. na mL. Roztwory poniżej tego stężenia należy użyć natychmiast.

W przypadku roztworów do wstrzykiwań w bolusie wykazano chemiczną i fizyczną stabilność użytkową roztworu po rekonstrukcji w oryginalnej fiolece, o stężeniu $\geq 80\,000$ j.m/mL przez 24 godziny w temperaturze 2-8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda otwarcia/rekonstrukcji/rozcieńczania uniemożliwia wystąpienie ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

W razie niezuzycia produktu od razu za czas zużycia i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.

Roztwory do infuzji rozcieńczone poza pierwotną objętość fiolki i (lub) o stężeniu < 80 000 j.m/mL należy zużyć natychmiast.

W przypadku roztworów do podania dooponowego i do komory mózgowej, przygotowany produkt leczniczy należy zużyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

Warunki przechowywania po rekonstytucji/rozcieńczeniu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Colistimethate Accord, 1 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Colistimethate Accord dostępny jest w szklanych fiolkach o pojemności 10 mL z szarym gumowym korkiem i czerwonym aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Colistimethate Accord, 2 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

Colistimethate Accord dostępny jest w szklanych fiolkach o pojemności 10 mL z szarym gumowym korkiem i różowym aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 i 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Do wstrzyknięcia bolusa:

Rozpuścić zawartość fiolki w nie więcej niż w 10 mL wody do wstrzykiwań lub roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

Do infuzji:

Po rozpuszczeniu zawartość fiolki należy rozcieńczyć w 50 mL roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/mL (0,9%).

W przypadku podawania drogą dooponową i do komory mózgowej podawana objętość nie powinna przekraczać 1 mL (stężenie po rozpuszczeniu 125 000 j.m./mL).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Po rekonstytucji, roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego, bez widocznych cząstek stałych.

Roztwory są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku, a wszelkie pozostałości roztworu należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO