

КОРОТКИЙ ОГЛЯД ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Колістин Зентіва 2 мільйони МО порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожен флакон містить 2 мільйони міжнародних одиниць (МО) колістиметату натрію.

Допоміжні речовини з відомою дією:

даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у одному флаконі, тобто є «безнатрієвим».

Повний перелік допоміжних речовин зазначений у розділі 6.1.

3. Лікарська форма.

Порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій.
Стерильний, ліофілізований, білий порошок.

4. КЛІНІЧНІ ДАНІ

4.1 Показання до застосування

Колістин Зентіва для внутрішньовенного введення показаний для лікування серйозних інфекцій, спричинених окремими аеробними грамнегативними патогенами у дорослих та дітей, включаючи новонароджених, з обмеженими можливостями лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Особливості застосування», «Побічні реакції», «Фармакодинамічні властивості»).

Колістин Зентіва для інгаляцій також показаний дорослим і дітям для лікування хронічної легеневої інфекції, спричиненої синьогнійною паличкою у пацієнтів з муковісцидозом (див. розділ «Фармакодинамічні властивості»).

Слід розглянути офіційні рекомендації щодо належного застосування антибактеріальних препаратів.

4.2 Спосіб застосування та дози СИСТЕМНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Доза препарату і тривалість лікування залежать від тяжкості інфекції, а також від клінічної відповіді пацієнта. Слід дотримуватися терапевтичних рекомендацій.



Доза препарату вказується в міжнародних одиницях (МО) колістиметату натрію. Таблиця переведення МО колістиметату натрію в міліграми (мг) колістиметату натрію, а також у мг базової активності колістину (БАК) наводиться нижче.

Дозування

Нижчезазначені рекомендації з дозування складено на основі обмежених популяційних фармакокінетичних даних, отриманих у тяжкохворих пацієнтів (див. розділ 4.4):

Дорослі та підлітки

Підтримуюча доза – 9 мільйонів МО на добу, розділена на 2–3 прийоми.

Тяжкохворим пацієнтам слід застосовувати навантажувальну дозу 9 мільйонів МО. Найбільш доцільний часовий інтервал до першої підтримуючої дози не встановлено.

Моделювання дає змогу припустити, що пацієнтам із нормальною нирковою функцією в деяких випадках можуть бути потрібні навантажувальні і підтримуючі дози до 12 мільйонів МО. Клінічний досвід застосування таких доз, однак, надзвичайно обмежений і безпеку їх застосування не було встановлено.

Навантажувальну дозу застосовують пацієнтам із нормальною та зниженою нирковою функцією, у тому числі тим, хто знаходиться на гемодіалізі.

Порушення функції нирок

При порушенні функції нирок необхідно коригувати дозу, однак фармакокінетичні дані, наявні для пацієнтів зі зниженою нирковою функцією, дуже обмежені.

Наступні коригування дози пропонуються як настанова.

Для пацієнтів із кліренсом креатиніну <50 мл/хв рекомендується така корекція дозування: Рекомендоване застосування добової дози у два прийоми.

Кліренс креатиніну (мл/хв)	Добова доза
<50-30	5,5-7,5 мільйонів МО
<30-10	4,5-5,5 мільйонів МО
<10	3,5 мільйонів МО

МО = міжнародні одиниці

Гемодіаліз та безперервна гемо(діа)фільтрація

Колістин, ймовірно, виводиться шляхом діалізу за допомогою загальноприйнятого гемодіалізу і безперервної веновенозної гемо(діа)фільтрації. Існують дуже обмежені дані популяційних фармакокінетичних досліджень з невеликою кількістю пацієнтів на гемодіалізі. Неможливо дати чіткі рекомендації з дозування. Можна застосовувати нижчезазначені схеми.

Гемодіаліз

Дні без гемодіалізу: 2,25 мільйони МО на добу (2,2–2,3 мільйони МО на добу).

Дні гемодіалізу: 3 мільйони МО на добу у дні гемодіалізу, застосовувати після сеансу гемодіалізу.

Рекомендоване застосування добової дози у два прийоми.



24

Безперервна вено венозна гемо(діа)фільтрація.

Як у пацієнтів із нормальною функцією нирок. Рекомендоване застосування добової дози у три прийоми.

Порушення функцій печінки

Даних про пацієнтів із порушеннями функцій печінки недостатньо. Застосовувати колістиметат натрію цим пацієнтам слід із обережністю.

Пацієнти літнього віку

Коригувати дозу пацієнтам літнього віку з нормальною нирковою функцією не потрібно.

Педіатричне населення

Дані про дозування для дітей дуже обмежені. При підборі дози слід брати до уваги зрілість нирок. Доза повинна ґрунтуватися на м'язовій масі тіла.

Діти ≤ 40 кг.

75000–150000 МО/кг/добу, розділені на 3 введення.

Для дітей із масою тіла більше 40 кг слід дотримуватися рекомендацій із дозування для дорослих.

Повідомлялось про застосування доз >150000 МО/кг/добу дітям із кістозним фіброзом.

Немає даних про застосування або розмір навантажувальної дози для тяжкохворих дітей.

Дітям зі зниженою нирковою функцією рекомендацій із дозування немає.

Інtrateкальне і внутрішньошлуночкове введення

На підставі обмежених даних, дорослим рекомендується наступна доза:

Інtrateкальне введення

125000 МО на добу

Інtrateкально введені дози не повинні перевищувати рекомендовані для внутрішньошлуночкового застосування.

Жодних конкретних рекомендацій щодо дозування для інtrateкальних та внутрішньошлуночкових шляхів введення у дітей немає.

Спосіб застосування

Колістин Зентіва застосовують внутрішньовенно у вигляді повільної інфузії упродовж 30–60 хвилин.

Пацієнти з повністю імплантованим пристроєм венозного доступу (TIVAD) можуть переносити болосну ін'єкцію в дозі до 2 мільйонів МО у 10 мл, яку вводять протягом не менше 5 хвилин (див. розділ «Особливі заходи безпеки при утилізації»).



Колістиметат натрію проходить гідроліз до діючої речовини колістину у водному розчині. Для приготування дози, особливо якщо необхідна комбінація декількох флаконів, відновлення необхідної дози слід проводити із суворим дотриманням асептичної техніки (див. розділ «Особливі заходи безпеки при утилізації»).

Таблиця перерахунку дози

В ЄС дозу колістиметату натрію призначають і застосовують тільки у МО. Маркування лікарського засобу зазначає кількість МО в одному флаконі.

Виникала плутанина і медичні помилки через різне вираження дози відносно вмісту діючої речовини. В США та інших регіонах світу доза зазначається в міліграмах базової активності колістину (мг БАК).

Таблицю перерахунку одиниць представлено тільки для інформації, і значення слід вважати лише номінальними і приблизними.

Таблиця перерахунку дози колістиметату натрію

Вміст діючої речовини		≈ маса колістиметату натрію (мг)*
МО	≈ мг БАК	
12500	0,4	1
150000	5	12
1000000	34	80
4500000	150	360
9000000	300	720

* Номінальний вміст речовини препарату – 12 500 МО/мг.

ІНГАЛЯЦІЙНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Рекомендується вводити колістиметат натрію під наглядом лікаря з відповідним досвідом його використання.

Дозування

Дозу можна коригувати відповідно до тяжкості стану та клінічної реакції.

Рекомендований діапазон доз:

Застосовувати шляхом інгаляції

Дорослі, підлітки та діти ≥ 2 років

1-2 мільйони МО два-три рази на день (максимум 6 мільйонів МО / добу)

Діти < 2 років

0,5-1 млн МО двічі на день (максимум 2 млн МО / добу)

Необхідно дотримуватися відповідних клінічних рекомендацій щодо схем лікування, включаючи тривалість лікування, частоту та супутнє застосування інших антибактеріальних засобів.

Люди похилого віку

Вважається, що корекція дози не потрібна.



76

Пошкодження нирок не є функцією

Немає необхідності в корекції дози, але пацієнтам з нирковою недостатністю рекомендується бути обережними функції (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакокінетика»).

Порушення відновленої функції струменя

Вважається, що корекція дози не потрібна.

Спосіб застосування

Для інгаляцій.

Колістиметат натрію гідролізується у водному розчині до діючої речовини колістину. Відновлений розчин повинен бути прозорим.

Про спеціальні заходи щодо утилізації та поводження з відновленими розчинами див. розділ 6.6.

Якщо включені інші форми лікування, слід дотримуватися порядку, рекомендованого лікарем.

Див. таблицю перетворення доз вище.

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до колістиметату натрію (колістину) або до поліміксину В.

4.4 Особливості застосування

Слід розглянути одночасне застосування внутрішньовенного колістиметату натрію з іншим антибактеріальним препаратом, коли це можливо, з урахуванням чутливості збудника/збудників до лікування. Оскільки повідомлялось про розвиток резистентності до внутрішньовенного колістину, особливо при застосуванні як монотерапії, слід розглянути одночасне застосування разом з іншим антибактеріальним засобом з метою попередження виникнення резистентності.

Клінічні дані щодо ефективності та безпеки внутрішньовенного застосування колістиметату натрію обмежені. Рекомендовані дози в усіх субпопуляціях ґрунтуються на обмежених даних (клінічних та фармакокінетичних/фармакодинамічних даних). Зокрема, існують обмежені дані щодо безпеки високих доз (> 6000 000 МО/добу) та використання навантажувальної дози, а також щодо особливих груп пацієнтів (пацієнти з порушеннями функції нирок та діти). Колістиметат натрію слід застосовувати лише тоді, коли інші, частіше застосовувані антибіотики є неефективними або неприйнятними.

У всіх пацієнтів рекомендується оцінювати функцію нирок на початку лікування та контролювати її у ході лікування. Дозу колістиметату натрію слід коригувати відповідно до кліренсу креатиніну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пацієнти з гіповолемією або ті, хто отримує інші потенційно нефротоксичні препарати, мають підвищений ризик нефротоксичної дії колістину (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії», «Побічні реакції»).



У деяких дослідженнях нефротоксичність пов'язували з кумулятивною дозою і тривалістю лікування. Користь від подовження лікування слід зважувати відносно потенційно підвищеного ризику нефротоксичності.

Необхідна обережність при застосуванні колістиметату натрію немовлятам (віком до 1 року), оскільки ниркова функція в цій віковій групі ще недостатньо зріла. Крім того, вплив незрілої ниркової та метаболічної функції на перетворення колістиметату натрію на колістин невідомий.

У разі виникнення алергічної реакції лікування колістиметатом натрію необхідно припинити та вжити відповідних заходів.

Повідомлялося, що високі концентрації колістиметату натрію в сироватці крові, які можуть бути пов'язані із передозуванням або неможливістю зменшити дозування у пацієнтів з порушеннями функції нирок, призводять до нейротоксичних ефектів, таких як парестезія обличчя, м'язова слабкість, запаморочення, нечітка мова, вазомоторна нестабільність, порушення зору, сплутаність свідомості, психоз та апное. Необхідний моніторинг щодо періоральної парестезії та парестезії кінцівок, які є ознаками передозування (див. розділ «Передозування»).

Відомо, що колістиметат натрію зменшує пресинаптичне вивільнення ацетилхоліну у нервово-м'язовому з'єднанні, тому пацієнтам із міастенією *gravis* його слід застосовувати вкрай обережно і тільки в разі нагальної потреби.

Після внутрішньом'язового застосування колістиметату натрію повідомлялось про зупинку дихання. Порушення функції нирок підвищує ймовірність апное і нервово-м'язової блокади після застосування колістиметату натрію.

Слід проявляти особливу обережність при застосуванні препарату пацієнтам з порфірією.

При застосуванні майже всіх антибактеріальних засобів повідомлялось про антибіотико-асоційований коліт та псевдомембранозний коліт, які можуть виникати і при застосуванні колістиметату натрію. Ступінь їхньої тяжкості може варіювати від слабко вираженого до такого, що загрожує життю. Важливо розглядати цей діагноз у пацієнтів, у яких виникає діарея під час або після застосування колістиметату натрію (див. розділ «Побічні реакції»). Слід обмірковувати припинення терапії та застосування відповідних засобів для лікування *Clostridium difficile*. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.

При внутрішньовенному застосуванні колістиметат натрію не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр у клінічно значимих кількостях. Інtrateкальне або внутрішньошлуночкове застосування колістиметату натрію для лікування менінгіту не вивчалось системно у клінічних дослідженнях, на його підтримку існують лише повідомлення про окремі випадки. Дані відносно дозування дуже обмежені. Найчастіше при застосуванні колістиметату натрію спостерігався такий несприятливий ефект, як асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції»).

Даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) у одному флаконі, тобто є «безнатрієвим».



4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Одночасне застосування колістиметату натрію з іншими лікарськими засобами, що мають нейротоксичний та/або нефротоксичний ефект, потребує великої обережності.

Слід із обережністю призначати одночасно різні лікарські форми колістиметату натрію через брак досвіду, а також через можливість сумарної токсичності.

Досліджень взаємодії *in vivo* не проводилось. Механізм перетворення колістиметату натрію на діючу речовину, колістин, не вивчений. Механізм кліренсу колістину, зокрема ниркового обміну, теж не описаний. Колістиметат натрію або колістин не індукував активність жодного з протестованих ферментів P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 та 3A4/5) в *in vitro* дослідженнях з гепатоцитами людини.

Слід брати до уваги потенціал взаємодії лікарських засобів, коли (Назва лікарського засобу) призначають із препаратами, які пригнічують або індукують ферменти-метаболізатори лікарських засобів, або з препаратами, які є субстратами для механізмів ниркового транспорту.

Зважаючи на вплив колістину на вивільнення ацетилхоліну слід із обережністю призначати недеполяризуючі м'язові релаксанти пацієнтам, які отримують колістиметат натрію, оскільки їхні ефекти можуть бути пролонгованими (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід із обережністю одночасно застосовувати колістиметат натрію і макролідні антибіотики, такі як азитроміцин і кларитроміцин, або фторхінолони, такі як норфлуксацин і ципрофлоксацин, у пацієнтів із міастенією *gravis* (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід уникати одночасного застосування колістиметату натрію з іншими лікарськими засобами, що мають нейротоксичний та/або нефротоксичний потенціал. До них належать антибіотики групи аміноглікозидів, такі як гентаміцин, амікацин, нетилміцин і тобраміцин. При одночасному застосуванні з антибіотиками групи цефалоспоринів може збільшуватися ризик нефротоксичності.

4.6 Фертильність, період вагітності та годування груддю

Вагітність

Немає достатніх даних щодо застосування колістиметату натрію вагітним жінкам. Дослідження разових доз за участю вагітних жінок показало, що колістиметат натрію проникає крізь плацентарний бар'єр, тому може існувати ризик фетотоксичності у разі призначення вагітним. Дослідження на тваринах дають недостатньо даних щодо впливу колістиметату натрію на репродуктивну функцію та розвиток плода (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»). Колістиметат натрію можна застосовувати лише тоді, коли очікувана користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

Годування груддю

Колістиметат натрію потрапляє у грудне молоко. Колістиметат натрію можна застосовувати під час годування груддю тільки у разі вираженої необхідності.



29

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Під час парентерального лікування (Назва лікарського засобу) може розвинути нейротоксичність, у т.ч. із запамороченням, сплутаністю свідомості та порушенням зору. Пацієнтам слід ретельно уникати управління автотранспортом та роботи з іншими механізмами при виникненні таких явищ.

4.8 Побічні реакції

Системне застосування

Імовірність розвитку небажаних явищ може бути пов'язана з віком, функцією нирок та станом пацієнта.

Нейротоксичність може бути пов'язана з передозуванням, недостатньо зниженою дозою у пацієнтів з нирковою недостатністю та супутнім застосуванням нейром'язових блокаторів чи інших препаратів з подібними неврологічними ефектами. Зменшення дози може полегшити ці симптоми. Побічні ефекти можуть включати апное, транзиторні порушення чутливості (такі як парестезія обличчя та запаморочення), свербіж, кропив'янку, атаксію, гіпотензію і рідко – вазомоторну нестійкість, нерозбірливе мовлення, порушення зору, сплутаність свідомості чи психоз.

Небажані ефекти з боку нирок зазвичай виникали після прийому доз, що перевищували рекомендовані, у пацієнтів з нормальною функцією нирок або у зв'язку з недостатньо зниженою дозою препарату у пацієнтів з нирковою недостатністю, або у результаті супутнього застосування інших нефротоксичних препаратів. Ці реакції зазвичай є оборотними при припиненні лікування.

У пацієнтів з муковісцидозом, які проходили лікування рекомендованими дозами препарату, реакції нефротоксичності виникали рідко (менш ніж у 1 % хворих). У тяжкохворих госпіталізованих пацієнтів без муковісцидозу про ознаки нефротоксичності повідомлялося приблизно у 20 % випадків.

У пацієнтів з муковісцидозом неврологічні розлади траплялися у 27% випадків. Вони мали помірний характер та припинялися під час лікування або після його завершення.

Повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, які включали висипання на шкірі та медикаментозну лихоманку. У разі виникнення таких симптомів лікування препаратом слід припинити.

У місці ін'єкції може виникнути подразнення.

Інгаляційне застосування

Вдихання може викликати кашель або бронхоспазм.

Повідомлялося про біль у горлі та у роті, які можуть бути пов'язані з інфекцією *Candida albicans* або підвищеною чутливістю. Висипання на шкірі також можуть свідчити про гіперчутливість, і якщо вона виникає, лікування слід припинити.



Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення «користь/ризик» застосування цього лікарського засобу. Фахівців у сфері медичного обслуговування закликають надавати звіт про підозрювані побічні реакції за допомогою державною системи звітування, що зазначена у Додатку V.

4.9 Передозування

Передозування препарату може спричинити нейром'язову блокаду, що, у свою чергу, може призвести до м'язової слабкості, апное та зупинки дихання. Передозування може спричинити гостру ниркову недостатність, яка характеризується зниженням сечовиділення та підвищенням концентрації АСК (азот сечовини крові) та креатиніну у плазмі крові.

Специфічний антидот відсутній. Рекомендована підтримуюча терапія. Можна застосувати такі заходи для збільшення швидкості виведення колістину, як, наприклад, форсований діурез з використанням маніту, пролонгований гемодіаліз або перитонеальний гемодіаліз, але їх ефективність невідома.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1. Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антибактеріальні засоби для системного застосування, інші антибактеріальні засоби, поліміксини. Код АТХ: J01X B01

Механізм дії

Колістин – циклічний поліпептидний антибактеріальний засіб, який належить до групи поліміксинів. Поліміксини пошкоджують клітинні мембрани, внаслідок чого виникають фізіологічні ефекти, які є летальними для бактерій. Поліміксини діють вибірково на аеробні грамнегативні бактерії, які мають гідрофобну зовнішню мембрану.

Резистентність

Резистентні бактерії характеризуються модифікацією фосфатних груп ліпополісахаридів, які заміщуються етаноламіном чи аміноарабінозою. У резистентних від природи грамнегативних бактерій, таких як *Proteus mirabilis* та *Burkholderia cepacia*, спостерігається повне заміщення їх ліпідного фосфату етаноламіном або аміноарабінозою.

Допускається перехресна резистентність між колістином (поліміксин Е) та поліміксином В. Оскільки механізм дії поліміксинів відрізняється від механізму дії інших антибіотиків, резистентність до колістину та поліміксину шляхом вищезгаданого механізму не передбачає резистентності до інших груп препаратів.

Зв'язок фармакокінетики/фармакодинаміки

За повідомленнями, бактерицидна дія поліміксинів на чутливі бактерії залежить від концентрації. Вважається, що fAUC (площа під кривою)/ MIC (мінімальна інгібуюча концентрація) є клінічною ефективністю.



Межові концентрації EUCAST

	Чутливі (S)	Резистентні (R) ^a
Acinetobacter	S<2	R>2 мг/л
Enterobacteriaceae	S<2	R>2 мг/л
Pseudomonas spp	S<4	R>4 мг/л

^a Межові концентрації стосуються дози 2–3 мільйони МО × 3. Може бути потрібна навантажувальна доза (9 мільйонів МО).

Чутливість

Переважання набутої резистентності може варіюватися залежно від географічного положення і часу для обраних видів бактерій, а тому бажаним є отримання місцевої інформації стосовно резистентності, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. Якщо місцеве поширення резистентності є таким, що користь препарату при деяких видах інфекцій є сумнівною, це слід враховувати та звернутися за порадою до експертів.

Зазвичай чутливі види

Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa

Види, для яких набута резистентність може бути проблемною

Stenotrophomonas maltophilia
Achromobacter xylosoxidans (раніше відомий як *Alcaligenes xylosoxidans*)

Природно резистентні організми

Burkholderia cepacia та споріднені види.
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2 Фармакокінетичні властивості

Абсорбція

Дані щодо фармакокінетики колістиметату натрію і колістину обмежені. Існують ознаки того, що фармакокінетика у тяжкохворих пацієнтів відрізняється від фармакокінетики у пацієнтів із менш серйозними фізіологічними розладами та у здорових добровольців. Наступні дані базуються на дослідженнях із використанням ВЕРХ для визначення концентрації колістиметату натрію / колістину у плазмі крові.

Після інфузії колістиметату натрію неактивні проліки перетворюються на активний колістин. Пікові концентрації колістину в плазмі крові досягаються із запізненням до 7 годин після застосування колістиметату натрію тяжкохворим пацієнтам.

Всмоктування зі шлунково-кишкового тракту у здорових добровольців відбувається незначною мірою.



22

Розподіл

Об'єм розподілу колістину у здорових добровольців низький і приблизно відповідає позаклітинній рідині. Об'єм розподілу відносно збільшується у тяжкохворих пацієнтів. Зв'язування з білками крові помірне і знижується при більш високих концентраціях. За відсутності менінгеального запалення проникнення у спинномозкову рідину мінімальне, але підвищується за наявності менінгеального запалення.

Як колістиметат натрію, так і колістин демонструють лінійну фармакокінетику у клінічно релевантному діапазоні дозування.

Виведення

Приблизно 30% колістиметату натрію перетворюється на колістин у здорових добровольців. Його кліренс залежить від кліренсу креатиніну, і зі зниженням ниркової функції на колістин перетворюється більша частина колістиметату натрію. У пацієнтів зі значно зниженою нирковою функцією (кліренс креатиніну <30 мл/хв) обсяг перетворення може сягати 60–70%. Колістиметат натрію виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації. У здорових добровольців від 60 до 70% колістиметату натрію виділяється у незміненому вигляді з сечею упродовж 24 годин.

Виведення активного колістину вивчено недостатньо. Колістин підлягає значній нирковій канальцевій реабсорбції і може виділятися позанирковим шляхом або проходити нирковий метаболізм з можливістю накопичення нирками. Кліренс колістину знижується при порушенні функції нирок, ймовірно, через підвищене перетворення колістиметату натрію.

Період напіввиведення колістину у здорових добровольців і пацієнтів із муковісцидозом становив, відповідно, приблизно 3 та 4 години із загальним кліренсом близько 3 л/год. У тяжкохворих пацієнтів період напіввиведення збільшувався до приблизно 9–18 год.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Дані про потенційну генотоксичність обмежені, а даних щодо канцерогенності колістиметату натрію бракує. Встановлено, що колістиметат натрію викликає хромосомні аберації в лімфоцитах людини *in vitro*. Це може бути пов'язано зі зниженням мітотичного індексу, що також спостерігалось.

Дослідження репродуктивної токсичності у щурів та мишей не вказують на тератогенні властивості. Однак колістиметат натрію, який вводили внутрішньом'язово під час органогенезу кроликам у дозі 4,15 та 9,3 мг / кг, призводив до варусної деформації стопи у 2,6 та 2,9% плодів відповідно. Ці дози в 0,5 і 1,2 рази перевищують максимальну добову дозу для людини. Крім того, підвищена резорбція спостерігалася при рівні 9,3 мг/кг.

Немає інших важливих для лікаря доклінічних даних про безпеку, які є додатковими та отриманими внаслідок впливу пацієнта та вже включеними до інших розділів Короткої характеристики лікарського засобу.



6. Фармацевтичні особливості

6.1. Список допоміжних речовин

Відсутні.

6.2 Несумісність

Слід уникати змішаних інфузій та розчинів для ін'єкцій, що містять колістиметат натрію.

6.3 Термін придатності

До першого відкривання флакону: 2 роки.

Свіжоприготовлені розчини:

Гідроліз колістиметату значно підвищується при відновленні і розведенні нижче критичної концентрації міцелоутворення приблизно 80000 МО на мл.

Розчини з більш низькою концентрацією необхідно використати негайно.

Для розчинів для болюсної ін'єкції або інгаляції, було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність відновленого розчину в оригінальному флаконі, при концентрації ≥ 80000 МО/мл, упродовж 24 годин при температурі 2–8 °С.

З мікробіологічної точки зору, розчин необхідно одразу використати, за винятком випадків, коли метод відкриття/відновлення/розведення виключає ризик мікробного зараження.

Якщо розчин не використати негайно, відповідальність за тривалість і умови зберігання готового до застосування розчину несе користувач. Як правило, розчини слід зберігати не довше 24 годин при температурі 2-8 °С, крім відновлених та розведених у контрольованих та валідованих стерильних умовах.

Розчини для інфузії, які було розведено з перевищенням об'єму оригінального флакону та/або з концентрацією < 80000 МО/мл необхідно використати негайно.

Приготовлені розчини для інтратекального та внутрішньошлуночкового введення слід використовувати негайно.

6.4 Особливі умови зберігання

При температурі не вище 25°C.

Для ознайомлення з умовами зберігання після приготування розчину див. розділ «Термін придатності».

6.5 Тип і вміст упаковки

2 мільйони МО у флаконі: скляний флакон типу I об'ємом 10 мл із фіолетовою кришкою «фліп-офф», по 1 або 10 флаконів у коробці.

Не всі розміри упаковок підлягають продажу.



24

6.6 Особливі заходи безпеки при утилізації

Для болюсної ін'єкції:

Відновити вміст флакона за допомогою не більш як 10 мл води для ін'єкцій або 0,9% розчину хлориду натрію.

Для інфузії

Вміст флакона після відновлення можна розводити, зазвичай – за допомогою 50 мл 0,9% розчину хлориду натрію.

При застосуванні інтратекального та внутрішньополуночкового введення обсяг не повинен перевищувати 1 мл (відновлена концентрація 125 000 МО/мл).

Під час відновлення слід обережно струшувати для уникнення утворення піни.

Відновлений розчин має бути прозорим.

Розчин призначений лише для одноразового застосування і будь-який залишок розчину необхідно утилізувати.

Невикористаний чи зіпсований медичний препарат слід утилізувати згідно із місцевими вимогами.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Зентіва, к.с.,
Прага-10 Долні Мехолупи, У кабеловни 130,
поштовий індекс 10237, Чеська Республіка

1. НОМЕР(-И) РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

HR-H-403895480

9. ДАТА ПЕРШОЇ РЕЄСТРАЦІЇ/ПЕРЕРЕЄСТРАЦІЇ

06.06.2017./ 09.03.2022.

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Травень 2022.

Більш детальну інформацію про цей препарат можна знайти на веб-сайті Агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення за адресою <http://www.halmed.hr>



Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kolistin Zentiva 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju

kolistimetatnatrij

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kolistin Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kolistin Zentiva
3. Kako primjenjivati Kolistin Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kolistin Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kolistin Zentiva i za što se koristi

Kolistin Zentiva sadrži djelatnu tvar kolistimetatnatrij. Kolistimetatnatrij je antibiotik. Pripada skupini antibiotika koji se nazivaju polimiksini.

Kolistin Zentiva daje se injekcijom za liječenje nekih vrsta ozbiljnih infekcija koje uzrokuju određene bakterije. Kolistin Zentiva se primjenjuje kada drugi antibiotici nisu prikladni.

Kolistin Zentiva se također daje inhalacijom za liječenje kroničnih infekcija pluća u bolesnika sa cističnom fibrozom. Kolistin Zentiva se primjenjuje kada su te infekcije uzrokovane specifičnom bakterijom koja se naziva *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kolistin Zentiva

Nemojte primjenjivati Kolistin Zentiva:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kolistimetatnatrij, kolistin ili na druge polimiksine.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Kolistin Zentiva:

- ako imate ili ste imali bubrežne tegobe.
- ako bolujete od miastenije gravis.
- ako bolujete od porfirije.
- ako bolujete od astme.

Pri inhalaciji kolistimetatnatriza, neki bolesnici mogu doživjeti osjećaj stezanja u prsima zbog razdraživanja dišnih putova. Kako bi se to spriječilo, Vaš liječnik može propisati druge lijekove za inhalaciju neposredno prije ili nakon primjene kolistimetatnatriza.



Potreban je poseban oprez kod primjene lijeka Kolistin Zentiva u nedonoščadi i novorođenčadi jer im bubrezi još nisu potpuno razvijeni.

Drugi lijekovi i Kolistin Zentiva

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ukoliko uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, možda neće moći primijeniti Kolistin Zentiva. Ponekad će se primjena drugih lijekova morati prekinuti (privremeno) ili će Vam biti potrebna manja doza lijeka Kolistin Zentiva ili ćete morati biti pod nadzorom tijekom primjene lijeka Kolistin Zentiva. U nekim slučajevima, razina lijeka Kolistin Zentiva u Vašoj krvi morati će se povremeno mjeriti kako bi se osiguralo da primete točnu dozu.

- lijekovi kao antibiotici koji se zovu aminoglikozidi (koji uključuju gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin) i cefalosporini koji mogu utjecati na način na koji Vaši bubrezi rade. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom Kolistin Zentiva može povećati rizik od oštećenja bubrega (vidjeti dio 4 ove upute).
- lijekovi kao antibiotici koji se zovu aminoglikozidi (koji uključuju gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin) koji mogu utjecati na Vaš živčani sustav. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom Kolistin Zentiva može povećati rizik od nuspojava u ušima i drugim dijelovima Vašeg živčanog sustava (vidjeti dio 4 ove upute).
- lijekovi koji se zovu mišićni relaksansi i koji se često koriste tijekom opće anestezije. Kolistin Zentiva može pojačati učinke tih lijekova. Ako ćete primiti opći anestetik, recite anesteziologu da uzimate Kolistin Zentiva.

Ako bolujete od miastenije gravis, a uz to uzimate i druge antibiotike koji se zovu makrolidi (poput azitromicina, klaritromicina ili eritromicina) ili antibiotike koji se zovu fluorokinoloni (poput ofloksacina, norfloksacina i ciprofloksacina), uzimanje lijeka Kolistin Zentiva dodatno povećava rizik od mišićne slabosti i otežana disanja.

Istodobna primjena lijeka Kolistin Zentiva infuzijom i inhalacijom (udisanjem) može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Nije poznato uzrokuje li Kolistin Zentiva nuspojave u nerođene djece, ali kao i svi drugi lijekovi, daje se trudnicama samo ako je to stvarno potrebno.

Male količine lijeka Kolistin Zentiva prolaze u mlijeko. Ako ne možete prestati dojiti tijekom primjene lijeka Kolistin Zentiva, morate pažljivo pratiti dijete za bilo koje znakove bolesti i reći doktoru ukoliko primijetite da nešto nije u redu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prilikom primjene lijeka Kolistin Zentiva u venu može se pojaviti omaglica, smetenost ili poteškoće s vidom. Ukoliko do toga dođe, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Kolistin Zentiva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Kolistin Zentiva

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.



Ovisno o razlogu primjene (vidjeti dio 1 ove upute), Kolistin Zentiva Vam se može dati brзом injekcijom (tijekom 5 minuta s posebnom vrstom cjevčice u venu) ili sporом injekcijom (infuzija tijekom otprilike 30 do 60 minuta) u venu. Kolistin Zentiva se može povremeno dati injekcijom u mozak ili kralježnicu.

Kolistin Zentiva se također može udisati u pluća kao fina para napravljena pomoću raspršivača koji se naziva nebulizator. Kapljice pare proizvedene pomoću nebulizatora dovoljno su male da uđu u pluća tako da Kolistin Zentiva može doprijeti do mjesta bakterijske infekcije.

Za primjenu kao infuzija ili injekcija

Kolistin Zentiva će Vam dati Vaš liječnik u obliku infuzije u venu tijekom 30 – 60 minuta.

Uobičajena dnevna doza u odraslih iznosi 9 milijuna jedinica, a primjenjuje se u dvije ili tri zasebne doze. Ako ste jako bolesni, na početku liječenja ćete jedanput primiti veću dozu od 9 milijuna jedinica.

U nekim slučajevima liječnik može odlučiti primijeniti veću dnevnu dozu – do najviše 12 milijuna jedinica.

Uobičajena dnevna doza u djece tjelesne težine do 40 kg iznosi 75 000 do 150 000 jedinica po kilogramu tjelesne težine, a primjenjuje se u tri zasebne doze.

U bolesnika s cističnom fibrozom ponekad se primjenjuju i više doze.

Djeca i odrasli s bubrežnim tegobama, uključujući one na dijalizi, obično primaju niže doze. Vaš će liječnik tijekom liječenja lijekom Kolistin Zentiva redovito nadzirati bubrežnu funkciju.

Način primjene

Kolistin Zentiva se daje injekcijom uglavnom u bolnicama. Ako se trebate liječiti kod kuće, Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako otopiti prašak i ubrizgati pravu dozu otopine.

Trajanje liječenja

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo treba trajati liječenje ovisno o ozbiljnosti infekcije. Pri liječenju bakterijskih infekcija važno je završiti cijeli tijek liječenja kako bi se spriječilo pogoršanje postojeće infekcije.

Za primjenu u nebulizatoru

Uobičajena doza za odrasle bolesnike, adolescente i djecu od 2 godine ili starije iznosi 1-2 milijuna jedinica dva do tri puta dnevno (najviše 6 milijuna jedinica dnevno).

Uobičajena doza za djecu mlađu od 2 godine iznosi 0,5-1 milijun jedinica dva puta dnevno (najviše 2 milijuna jedinica dnevno).

Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi dozu ovisno o Vašim okolnostima. Ako uzimate i druge lijekove inhalacijom, Vaš liječnik će vam reći kojim ih je redoslijedom potrebno uzeti.

Način primjene

Ako se liječite kod kuće, Vaš liječnik ili medicinska sestra će vam pokazati kako koristiti Kolistin Zentiva s Vašim nebulizatorom kada prvi put započnete liječenje. Sljedeće su opće upute.

Plastični zatvarač se okretanjem otvori i oprezno se skine folija s vrha bočice kako bi se potpuno uklonila. Gumeni čep se pažljivo izvadi, a kako bi se otopio prašak u bočicu se dodaje sterilna voda ili fiziološka otopina na sljedeći način:

bočica od 2 milijun jedinica:	4 ml sterilne vode / fiziološke otopine
-------------------------------	---



Otopina se zatim ulije u nebulizator.

VAŽNO: Nemojte istodobno miješati Kolistin Zentiva s drugim lijekovima za nebulizaciju.

Trajanje liječenja

Vaš liječnik će savjetovati duljinu trajanja liječenja nebulizacijom.

Ako primijenite više lijeka Kolistin Zentiva nego što ste trebali

Ako mislite da ste si dali previsoku dozu lijeka Kolistin Zentiva, odmah zatražite savjet Vašeg liječnika ili medicinske sestre, ako nisu dostupni, smjesta se javite ili idite u hitnu službu najbliže bolnice. Ako se slučajno primijeni previše lijeka Kolistin Zentiva, nuspojave mogu biti ozbiljne i uključuju probleme s bubrežima, slabost mišića i poteškoće (čak i prestanak) disanja.

Ako Vam doktor ili medicinska sestra daju lijek u bolnici ili kod kuće te mislite da ste propustili dozu ili mislite da ste dobili višu dozu lijeka Kolistin Zentiva, odmah pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Kolistin Zentiva

Ako si sami dajete lijek i propustili ste dozu, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite i potom sljedeću dozu nakon 8 sati ako primjenjujete Kolistin Zentiva 3 puta dnevno ili nakon 12 sati ako primjenjujete Kolistin Zentiva 2 puta dnevno. Potom nastavite prema uputama. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Kolistin Zentiva

Nemojte prekinuti liječenje prerano, osim ako Vam tako nije rekao Vaš liječnik. Vaš liječnik će odlučiti koliko bi trebalo trajati liječenje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi primjene ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Bilo da se Kolistin Zentiva daje u venu ili u dišne putove (inhalacijom) moguća je alergijska reakcija. Ozbiljne alergijske reakcije se mogu pojaviti već s prvom dozom i mogu uključivati brzi nastup osipa, oticanje lica, jezika i vrata, nemogućnost disanja zbog sužavanja dišnih putova i gubitak svijesti.

Ako se kod Vas pojave znakovi alergijske reakcije, hitno potražite medicinsku pomoć.

Manje ozbiljne alergijske reakcije uključuju kožne osipe koji se javljaju kasnije tijekom liječenja.

Nuspojave povezane s injektiranjem lijeka Kolistin Zentiva u venu

Nuspojave koje pogađaju živčani sustav češće su ako je doza lijeka Kolistin Zentiva previsoka, i to u bolesnika sa slabom funkcijom bubrega ili u onih koji uzimaju mišićne relaksanse ili druge lijekove sa sličnim učinkom na rad živaca.

Najozbiljnija nuspojava živčanog sustava je nemogućnost disanja zbog paralize dišnih mišića.

Ako imate problema s disanjem, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.



Ostale moguće nuspojave uključuju utrnulost ili trnce (posebice u licu), omaglicu ili gubitak ravnoteže, brze promjene krvnog tlaka ili protoka krvi (uključujući slaboću i crvenilo praćeno osjećajem užarenosti), nerazgovijetan govor, problemi s vidom, smetenost i psihički problemi (uključujući gubitak osjećaja stvarnosti). Mogu se javiti reakcije na mjestu primjene injekcije, kao što je iritacija.

Mogu se pojaviti problemi s bubrezima. Posebno u bolesnika koji već imaju slabu funkciju bubrega ili u bolesnika kojima se istodobno daje Kolistin Zentiva s nekim drugim lijekom koji uzrokuje bubrežne probleme ili ako se daje previsoka doza. Stanje se obično poboljša ako liječenje prestane ili se smanji doza lijeka Kolistin Zentiva.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave povezane sa inhaliranjem lijeka Kolistin Zentiva (nebulizacija)

Rizik od nuspojava obično je mnogo manji kada se lijek Kolistin Zentiva daje inhalacijom jer obično vrlo malo lijeka dospijeva u krvotok kada se daje na taj način.

Moguće nuspojave uključuju kašalj, osjećaj stezanja u prsima zbog suženih dišnih putova, bolna usna šupljina ili grlo i gljivična infekcija kandidom u usnoj šupljini ili grlu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V.

Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kolistin Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kolistin Zentiva otopina za injekciju ili infuziju mora se upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Kolistin Zentiva otopinu za inhalaciju poželjno je dati odmah. Ukoliko to nije moguće, prvo se savjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom jer otopina ne bi trebala biti čuvana u hladnjaku (2-8°C) duže od 24 sata. Preostala neiskorištena otopina se mora baciti.

Nikad nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ova će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kolistin Zentiva sadrži



- Djelatna tvar je kolistimetatnatrij (također zvan kolistin).
Svaka bočica sadrži 2 milijuna internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija.
- Drugi sastojci: nema drugih sastojaka.

Kako Kolistin Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Kolistin Zentiva 2 milijun IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju je sterilni, liofilizirani, bijeli prašak u staklenoj bočici od 10 ml, s ljubičastim 'flip-off' zatvaračem.

Kolistin Zentiva je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 10 bočica.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva k.s.
U Kabelnovy 130
102 37 Prag 10
Česka

Proizvođač

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
DK-2300 Copenhagen S
Danska

Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku

Zentiva d.o.o.
Av. Većeslava Holjevca 40,
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 6641 830
Fax: + 385 1 6641 853
E-mail: PV-Croatia@zentiva.com

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog ekonomskog prostora (EEA) pod sljedećim nazivima:

Island (IS)

Bugarska (BG)

Hrvatska (HR)

Colistimethate Zentiva 2 milljón alþjóðlegar einingar (a.e.)
innöndunar-/stungulyfs-/innrennslistofn, lausn
Колистин Зентива 2 милиона международни единици (IU)
прах за инжекционен/инфузионен разтвор или за разтвор
за инхалация
Kolistin Zentiva 2 milijuna IU prašak za otopinu za
injekciju, infuziju ili inhalaciju

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je zadnji put revidirana u ožujku 2022.



Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.



84

Листок-вкладиш: Інформація для пацієнтів

Колістин Зентіва 2 мільйони МО порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій

колістиметат натрію

Уважно прочитайте всю цю інструкцію, перш ніж почати приймати цей препарат, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цей Листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.
- Якщо у вас є додаткові запитання, зверніться до лікаря.
- Цей препарат призначений лише вам. Не давайте його іншим. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо їх ознаки хвороби такі ж, як у вас.
- У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Дивіться частину 4.

Що в цьому Листку-вкладиші:

1. Що таке Колістин Зентіва і для чого він застосовується
2. Що потрібно знати, перш ніж почати використовувати Колістин Зентіва
3. Як застосовувати Колістин Зентіва
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Колістин Зентіва
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Колістин Зентіва і для чого він застосовується

Колістин Зентіва містить діючу речовину колістиметат натрію. Колістиметат натрію є антибіотиком. Він відноситься до групи антибіотиків, які мають назву поліміксини.

Колістин Зентіва вводиться шляхом ін'єкції для лікування деяких видів серйозних інфекцій, спричинених певними бактеріями. Колістин Зентіва застосовується, коли інші антибіотики не підходять.

Колістин Зентіва також призначають інгаляційно для лікування хронічних легеневих інфекцій у пацієнтів з муковісцидозом. Колістин Зентіва застосовується, коли ці інфекції спричинені специфічною бактерією під назвою *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Що потрібно знати, перш ніж почати застосовувати Колістин Зентіва

Не застосовуйте Колістин Зентіва:

- якщо у вас алергія (підвищена чутливість) до натрію колістиметату, колістину або інших поліміксинів.



Попередження та запобіжні заходи

Порадьтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж застосовувати Колістин Зентіва:

- якщо у вас є або були проблеми з нирками.
- якщо ви страждаєте на міастенію.
- якщо ви страждаєте на порфірію.
- якщо у вас астма.

При вдиханні колістиметату натрію деякі пацієнти можуть відчувати стиснення в грудях через звуження дихальних шляхів. Щоб запобігти цьому, ваш лікар може призначити інші лікарські засоби для інгаляції безпосередньо перед або після введення колістиметату натрію.

Необхідна особлива обережність при застосуванні Колістин Зентіва недоношеним дітям та новонародженим, оскільки їх нирки ще не повністю розвинені.

Інші препарати і Колістин Зентіва

Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші ліки.

Якщо ви приймаєте будь-який з наведених нижче препаратів, можливо, ви не зможете приймати Колістин Зентіва. Іноді потрібно буде припинити прийом інших лікарських засобів (тимчасово), або вам може знадобитися менша доза Колістин Зентіва, або вам потрібно буде спостерігати під час прийому Колістин Зентіва. У деяких випадках необхідно періодично вимірювати рівень Колістин Зентіва у вашій крові, щоб переконатися, що ви отримуєте правильну дозу.

- такі ліки, як антибіотики, які називаються аміноглікозидами (до яких належать гентаміцин, тобраміцин, амікацин і нетилміцин), і цефалоспорины, які можуть впливати на роботу нирок. Прийом таких ліків одночасно з Колістин Зентіва може підвищити ризик ураження нирок (див. розділ 4 листка-вкладиша).

- такі ліки, як антибіотики, які називаються аміноглікозидами (до яких належать гентаміцин, тобраміцин, амікацин та нетилміцин), які можуть впливати на вашу нервову систему. Прийом таких ліків одночасно з Колістин Зентіва може підвищити ризик побічних ефектів у вухах та інших частинах нервової системи (див. розділ 4 листка-вкладиша).

- ліки, які називаються міорелаксантами, які часто використовуються під час загальної анестезії. Колістин Зентіва може посилити дію цих препаратів. Якщо ви збираєтеся отримати загальну анестезію, повідомте анестезіолога, що ви приймаєте Колістин Зентіва.

Якщо ви страждаєте на міастенію, а також приймаєте інші антибіотики, які мають назву макроліди (наприклад, азитроміцин, кларитроміцин або еритроміцин) або антибіотики, які мають назву фторхінолони (такі як офлоксацин, норфлоксацин і ципрофлоксацин), прийом Колістин Зентіва збільшує ризик задишки.

Одночасне застосування препарату Колістин Зентіва шляхом інфузії підвищити ризик побічних ефектів.



Вагітність і годування груддю

Якщо ви вагітні або годуєте груддю, вважаєте, що можете бути вагітні або плануєте завагітніти, зверніться за порадою до лікаря, перш ніж приймати цей препарат.

Невідомо, чи викликає Колістин Зентіва побічні ефекти у ненароджених дітей, але, як і всі інші ліки, його призначають вагітним жінкам, лише якщо це дійсно необхідно.

Невелика кількість Колістин Зентіва проникає у грудне молоко. Якщо ви не можете припинити годування груддю під час прийому Колістин Зентіва, ви повинні уважно спостерігати за своєю дитиною на предмет будь-яких ознак захворювання та повідомити лікаря, якщо ви помітили, що щось не так.

Керування автомобілем та використання механізмів

Запаморочення, сплутаність свідомості або проблеми із зором можуть виникнути у венах під час прийому Колістин Зентіва. Якщо це сталося, не керуйте автомобілем та не керуйте іншими механізмами.

Колістин Зентіва містить натрій

Цей препарат містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію на флакон, тобто незначна кількість натрію.

3. Як застосовувати Колістин Зентіва

Завжди використовуйте цей препарат точно так, як призначив лікар. Зверніться до лікаря, якщо ви не впевнені.

Залежно від причини застосування (див. розділ 1 Листка-вкладиша), Колістин Зентіва можна вводити шляхом швидкої ін'єкції (протягом 5 хвилин за допомогою спеціальної трубки у вену) або повільної ін'єкції (вливання протягом приблизно 30-60 хвилин) внутрішньовенно. Колістин Зентіва можна іноді вводити шляхом внутрішньовенної ін'єкції в мозок або хребет.

Колістин Зентіва також можна вдихнути в легені у вигляді дрібнодисперсної пари, отриманої за допомогою пристрою, який називається небулайзером. Краплі пара, що виробляються небулайзером, досить малі, щоб потрапити в легені, щоб Колістин Зентіва міг досягти місця бактеріальної інфекції.

Для використання у вигляді інфузій або ін'єкцій

Колістин Зентіва буде призначено вам вашим лікарем у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30–60 хвилин.

Звичайна добова доза для дорослих становить 9 мільйонів одиниць і вводиться в два або три окремі прийоми. Якщо ви дуже хворі, ви отримаєте вищу дозу – 9 мільйонів одиниць на початок лікування.

У деяких випадках лікар може прийняти рішення про застосування більшої добової дози максимум до 12 мільйонів одиниць.



Звичайна добова доза для дітей з масою тіла до 40 кг становить від 75 000 до 150 000 одиниць на кілограм маси тіла і вводиться в три окремі прийоми.

У пацієнтів з муковісцидозом іноді використовуються більш високі дози.

Діти та дорослі з проблемами нирок, у тому числі на діалізі, зазвичай отримують менші дози. Ваш лікар буде регулярно контролювати функцію Ваших нирок під час лікування Колістином Зентіва.

Спосіб застосування

Колістин Зентіва вводять ін'єкційно переважно в лікарнях. Якщо вам потрібно лікування вдома, ваш лікар або медсестра покажуть вам, як розчинити порошок і ввести потрібну дозу розчину.

Тривалість лікування

Ваш лікар вирішить, скільки часу має тривати лікування, залежно від тяжкості інфекції. При лікуванні бактеріальних інфекцій важливо завершити весь курс лікування, щоб запобігти загостренню наявної інфекції.

Для застосування в небулайзері

Звичайна доза для дорослих пацієнтів, підлітків та дітей віком від 2 років становить 1-2 мільйони одиниць два-три рази на добу (максимум 6 мільйонів одиниць на добу).

Звичайна доза для дітей віком до 2 років становить 0,5-1 млн ОД двічі на добу (максимум 2 млн ОД на добу).

Ваш лікар може вирішити відкоригувати дозу залежно від ваших обставин. Якщо ви приймаєте інші ліки шляхом інгаляції, ваш лікар скаже вам, в якому порядку їх приймати.

Спосіб застосування

Якщо ви лікуєтесь вдома, ваш лікар або медсестра покажуть вам, як застосовувати Колістин Зентіва разом із небулайзером, коли ви вперше розпочнете лікування. Нижче наведено загальні інструкції.

Пластикову кришку відкривають, повертаючи, і обережно знімають фольгу з верхньої частини флакону, щоб повністю видалити її. Обережно зніміть гумову пробку і додайте стерильну воду або фізіологічний розчин, щоб розчинити порошок у флаконі наступним чином:

2 мільйони флакон:

4 мл води стерильної/фізіологічний розчин

Потім розчин заливають в небулайзер.

ВАЖЛИВО: Не змішуйте Колістин Зентіва з іншими небулайзерами одночасно.



Тривалість лікування

Тривалість небулізації підкаже лікар.

Якщо ви прийняли більше Колістин Зентіва, ніж слід

Якщо ви думаєте, що вам дали передозування Колістин Зентіва, негайно зверніться за порадою до свого лікаря або медсестри, якщо вони недоступні, негайно зателефонуйте або зверніться до найближчого відділення невідкладної допомоги. Якщо випадково використати занадто багато Колістин Зентіва, побічні ефекти можуть бути серйозними і включати проблеми з нирками, м'язову слабкість та утруднення (навіть зупинку) дихання.

Якщо ваш лікар або медсестра дають вам ліки в лікарні або вдома, і ви вважаєте, що ви пропустили дозу або думаєте, що отримали вищу дозу Колістин Зентіва, негайно зверніться до лікаря, медсестри або фармацевта.

Якщо ви забули застосувати Колістин Зентіва

Якщо ви приймаєте ліки самостійно і пропустили дозу, прийміть пропущену дозу, як тільки згадаєте, а потім наступну дозу через 8 годин, якщо ви приймаєте Колістин Зентіва 3 рази на день або через 12 годин, якщо ви приймаєте Колістин Зентіва 2 рази на день. Потім дійте згідно з інструкцією. Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати забуту.

Якщо ви припинили приймати Колістин Зентіва

Не припиняйте лікування занадто рано, якщо це не порадить вам лікар. Ваш лікар вирішить, скільки часу має тривати лікування.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо використання цього продукту, зверніться до лікаря.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх.

Алергічні реакції

Незалежно від того, чи вводиться Колістин Зентіва у вену чи в дихальні шляхи (вдихання), можлива алергічна реакція. При введенні першої дози можуть виникнути серйозні алергічні реакції, які можуть включати швидке виникнення висипу, набряк обличчя, язика та шиї, неможливість дихати через звуження дихальних шляхів та втрату свідомості.

Якщо ви відчуваєте ознаки алергічної реакції, негайно зверніться за медичною допомогою.

Менш важкі алергічні реакції включають висипання на шкірі, які виникають пізніше під час лікування.

Побічні ефекти, пов'язані з введенням Колістину Зентіва внутрішньовенно.



69

Побічні ефекти з боку нервової системи частіше виникають, якщо доза Колістин Зентіва занадто висока, у пацієнтів із поганою функцією нирок або у тих, хто приймає міорелаксанти чи інші препарати з подібним впливом на функцію нервів.

Найсерйознішим побічним ефектом з боку нервової системи є неможливість дихати через параліч дихальних м'язів.

Якщо у вас проблеми з диханням, негайно зверніться за медичною допомогою.

Інші можливі побічні ефекти включають оніміння або поколювання (особливо в обличчі), запаморочення або втрату рівноваги, швидкі зміни артеріального тиску або кровообігу (включаючи слабкість і почервоніння, що супроводжуються відчуттям печіння), нечіткість мови, проблеми із зором, сплутаність свідомості та психіку, проблеми зі здоров'ям, реальність). Можуть виникнути реакції у місці ін'єкції, такі як подразнення.

Можуть виникнути проблеми з нирками. Особливо у пацієнтів, які вже мають погану функцію нирок, або у пацієнтів, які отримують Колістин Зентіва одночасно з іншим лікарським засобом, що викликає проблеми з нирками, або у разі передозування. Зазвичай стан покращується, якщо лікування припиняють або зменшують дозу Колістин Зентіва.

Якщо ви помітили будь-які побічні ефекти, ви повинні повідомити лікаря. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції.

Побічні ефекти, пов'язані з інгаляцією Колістину Зентіва (розпилення)

Ризик побічних ефектів зазвичай значно нижчий при інгаляційному введенні Колістин Зентіва, оскільки при такому введенні в кров зазвичай надходить дуже мало препарату.

Можливі побічні ефекти включають кашель, відчуття стиснення в грудях через звуження дихальних шляхів, біль у роті або горлі, а також грибову інфекцію кандидозу в ротовій порожнині або горлі.

Повідомлення про побічні ефекти

У разі виникнення будь-яких побічних ефектів зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри. Сюди входять будь-які можливі побічні ефекти, не зазначені в цій інструкції. Ви можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему повідомлення про побічні ефекти: перелічені в Додатку V.

Ви можете допомогти оцінити безпеку цього препарату, повідомляючи про побічні ефекти.

5. Як зберігати Колістин Зентіва

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Цей препарат не можна використовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці та етикетці флакона після «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі не вище 25°C.



70

Розчин для ін'єкцій або інфузій Колістин Зентіва необхідно використовувати відразу після приготування.

Розчин для інгаляцій Колістин Зентіва бажано ввести негайно. Якщо це неможливо, спочатку проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом, оскільки розчин не можна зберігати в холодильнику (2 - 8 °C) більше 24 годин. Залишок невикористаного розчину необхідно утилізувати.

Ніколи не викидайте ліки у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати ліки, які більше не потрібні. Ці заходи допоможуть зберегти навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Колістин Зентіва

- Діючою речовиною є колістметат натрію (також званий колістин).
Кожен флакон містить два мільйони міжнародних одиниць (МО) колістиметату натрію.

- Інші інгредієнти: інших інгредієнтів немає.

Як виглядає Колістин Зентіва та вміст упаковки

Колістин Зентіва 2 мільйони МО порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій являє собою стерильний, ліофілізований, білий порошок у скляному флаконі об'ємом 10 мл з фіолетовою кришкою «фліп-офф».

Колістин Зентіва випускається в упаковках по 1 або 10 флаконів.

Не всі розміри упаковок можуть бути продані.

Власник реєстраційного посвідчення та виробник

Власник реєстраційного посвідчення

Зентіва, к.с.,
Прага-10 Долні Мехолупи, У кабеловни 130,
поштовий індекс 10237, Чеська Республіка

Виробник

Кселліа Фармасьютікалс АпС (Xellia Pharmaceuticals ApS)
Далслендсгаде 11, 2300 Копенгаген С, Данія
(Dalslandsgade 11, 2300 Copenhagen S, Denmark)

Представник власника допуску на ринок для Республіки Хорватія

Зентіва д.о.о., вул. Вечеслава Холєвца 40, 10 000, Загреб, Республіка Хорватія

Тел: +385 1 6641 830

Факс: +385 1 6641 853

Електронна пошта: PV-Croatia@zentiva.com



Цей лікарський засіб дозволено в країнах-членах Європейської економічної зони (ЄЕЗ) під такими назвами:

Ісландія (IS)	Колістиметат Зентіва 2 мільйони МО порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій
Болгарія (BG)	Колістин Зентіва 2 мільйони МО порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій
Республіка Хорватія (HR)	Колістин Зентіва 2 мільйони МО порошок для розчину для ін'єкцій, інфузій або інгаляцій

Спосіб і місце відпуску препарату

Лікарський засіб можна придбати тільки за рецептом в аптеці.

Дата останнього перегляду у травні 2022 року.

Більш детальну інформацію про цей препарат можна знайти на веб-сайті Агентства з лікарських засобів та виробів медичного призначення за адресою <http://www.halmed.hr>.



Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Kolistin Zentiva 2 milijuna IU

prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju

KOLISTIMETATNATRIJ

ZENTIVA

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Vidjeti dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Kolistin Zentiva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kolistin Zentiva
3. Kako primjenjivati Kolistin Zentiva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kolistin Zentiva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Kolistin Zentiva i za što se koristi

Kolistin Zentiva sadrži djelatnu tvar kolistimetatnatrij. Kolistimetatnatrij je antibiotik. Pripada skupini antibiotika koji se nazivaju polimiksin.

Kolistin Zentiva daje se injekcijom za liječenje nekih vrsta ozbiljnih infekcija koje uzrokuju određene bakterije. Kolistin Zentiva se primjenjuje kada drugi antibiotici nisu prikladni.

Kolistin Zentiva se također daje inhalacijom za liječenje kroničnih infekcija pluća u bolesnika s cističnom fibrozom. Kolistin Zentiva se primjenjuje kada su te infekcije uzrokovane specifičnom bakterijom koja se naziva *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kolistin Zentiva

Nemojte primjenjivati Kolistin Zentiva:

- ako ste alergični (preosjetljivi) na kolistimetatnatrij, kolistin ili na druge polimiksine.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Kolistin Zentiva:

- ako imate ili ste imali bubrežne tegobe.
- ako bolujete od miastenije gravis.
- ako bolujete od porfirije.
- ako bolujete od astme.

Pri inhalaciji kolistimetatnatrija, neki bolesnici mogu doživjeti osjećaj stezanja u prsima zbog suženja dišnih putova. Kako bi se to spriječilo, Vaš liječnik može propisati druge lijekove za inhalaciju neposredno prije ili nakon primjene kolistimetatnatrija. Potreban je poseban oprez kod primjene lijeka Kolistin Zentiva u nedonoščadi i novorođenčadi jer im bubrezi još nisu potpuno razvijeni.

Drugi lijekovi i Kolistin Zentiva

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ukoliko uzimate bilo koji od sljedećih lijekova, možda neće moći primijeniti Kolistin Zentiva. Ponekad će se primjena drugih lijekova morati prekinuti (privremeno) ili će Vam biti potrebna manja doza lijeka Kolistin Zentiva ili ćete morati biti pod nadzorom tijekom primjene lijeka Kolistin Zentiva. U nekim slučajevima, razina lijeka Kolistin Zentiva u Vašoj krvi morat će se povremeno mjeriti kako bi se osiguralo da primete točnu dozu.

- lijekovi kao antibiotici koji se zovu aminoglikozidi (koji uključuju gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin) i cefalosporini koji mogu utjecati na način na koji Vaši bubrezi rade. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom Kolistin Zentiva može povećati rizik od oštećenja bubrega (vidjeti dio 4 ove upute).
- lijekovi kao antibiotici koji se zovu aminoglikozidi (koji uključuju gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin) koji mogu utjecati na Vaš živčani sustav. Uzimanje takvih lijekova istodobno s lijekom Kolistin Zentiva može povećati rizik od nuspojava u ušima i drugim dijelovima Vašeg živčanog sustava (vidjeti dio 4 ove upute).
- lijekovi koji se zovu mišićni relaksansi i koji se često koriste tijekom opće anestezije. Kolistin Zentiva može pojačati učinke tih lijekova. Ako ćete primiti opći anestetik, recite anesteziologu da uzimate Kolistin Zentiva.

Ako bolujete od miastenije gravis, a uz to uzimate i druge antibiotike koji se zovu makrolidi (poput azitromicina, klaritromicina ili eritromicina) ili antibiotike koji se zovu fluorokinoloni (poput ofloksacina, norfloksacina i ciprofloksacina), uzimanje lijeka Kolistin Zentiva dodatno povećava rizik od mišićne slabosti i otežana disanja.

Istodobna primjena lijeka Kolistin Zentiva infuzijom i inhalacijom (udisanjem) može povećati rizik od nuspojava.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego primijenite ovaj lijek.

Nije poznato uzrokuje li Kolistin Zentiva nuspojave u nerođene djece, ali kao i svi drugi lijekovi, daje se trudnicama samo ako je to stvarno potrebno.

Male količine lijeka Kolistin Zentiva prolaze u mlijeko. Ako ne možete prestati dojit tijekom primjene lijeka Kolistin Zentiva, morate pažljivo pratiti dijete za bilo koje znakove bolesti i reći doktoru ukoliko primijetite da nešto nije u redu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prilikom primjene lijeka Kolistin Zentiva u venu može se pojaviti omaglica, smetenost ili poteškoće s vidom. Ukoliko do toga dođe, nemojte upravljati vozilima ili strojevima.

Kolistin Zentiva sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Kolistin Zentiva

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni.

Ovisno o razlogu primjene (vidjeti dio 1 ove upute), Kolistin Zentiva Vam se može dati brzom injekcijom (tijekom 5 minuta s posebnom vrstom cjevčice u venu) ili sporom injekcijom (infuzija tijekom otprilike 30 do 60 minuta) u venu. Kolistin Zentiva se može povremeno dati injekcijom u mozak ili kralježnicu.

Kolistin Zentiva se također može udisati u pluća kao fina para napravljena pomoću raspršivača koji se naziva nebulizator. Kapljice pare proizvedene pomoću nebulizatora dovoljno su male da uđu u pluća tako da Kolistin Zentiva može doprijeti do mjesta bakterijske infekcije.

Za primjenu kao infuzija ili injekcija

Kolistin Zentiva će Vam dati Vaš lijek u obliku infuzije u venu tijekom 30 – 60 minuta.

Uobičajena dnevna doza u odraslih iznosi 9 milijuna jedinica, a primjenjuje se u dvije ili tri zasebne doze. Ako ste jako bolesni, na početku liječenja ćete jedanput primiti veću dozu od 9 milijuna jedinica.

U nekim slučajevima liječnik može odlučiti primijeniti veću dnevnu dozu – do najviše 12 milijuna jedinica.

Uobičajena dnevna doza u djece tjelesne težine do 40 kg iznosi 75 000 do 150 000 jedinica po kilogramu tjelesne težine, a primjenjuje se u tri zasebne doze.

U bolesnika s cističnom fibrozom ponekad se primjenjuju i više doze.

Djeca i odrasli s bubrežnim tegobama, uključujući one na dijalizi, obično primaju niže doze. Vaš će liječnik tijekom liječenja lijekom Kolistin Zentiva redovito nadzirati bubrežnu funkciju.

Način primjene

Kolistin Zentiva se daje injekcijom uglavnom u bolnicama. Ako se trebate liječiti kod kuće, Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako otopiti prašak i ubrizgati pravu dozu otopine.

Trajanje liječenja

Vaš liječnik će odlučiti koliko dugo treba trajati liječenje ovisno o ozbiljnosti infekcije. Pri liječenju bakterijskih infekcija važno je završiti cijeli tijek liječenja kako bi se spriječilo pogoršanje postojeće infekcije.

Za primjenu u nebulizatoru

Uobičajena doza za odrasle bolesnike, adolescente i djecu od 2 godine ili starije iznosi 1-2 milijuna jedinica dva do tri puta dnevno (najviše 6 milijuna jedinica dnevno).

Uobičajena doza za djecu mlađu od 2 godine iznosi 0,5-1 milijuna jedinica dva puta dnevno (najviše 2 milijuna jedinica dnevno).

Vaš liječnik može odlučiti prilagoditi dozu ovisno o Vašim karakteristikama.



Ako uzimate i druge lijekove inhalacijom, Vaš liječnik će vam reći kojim ih je redoslijedom potrebno uzeti.

Način primjene

Ako se liječite kod kuće, Vaš liječnik ili medicinska sestra će vam pokazati kako koristiti Kolistin Zentiva s Vašim nebulizatorom kada prvi put započnete liječenje. Sljedeće su opće upute.

Plastični zatvarač se okretanjem otvori i oprezno se skine folija s vrha bočice kako bi se potpuno uklonila. Gumeni čep se pažljivo izvadi, a kako bi se otopio prašak u bočicu se dodaje sterilna voda ili fiziološka otopina na sljedeći način:

bočica od 2 milijun jedinica:	4 ml sterilne vode / fiziološke otopine
-------------------------------	---

Otopina se zatim ulije u nebulizator.

VAŽNO: Nemojte istodobno miješati Kolistin Zentiva s drugim lijekovima za nebulizaciju.

Trajanje liječenja

Vaš liječnik će savjetovati duljinu trajanja liječenja nebulizacijom.

Ako primijenite više lijeka Kolistin Zentiva nego što ste trebali

Ako mislite da ste si dali previsoku dozu lijeka Kolistin Zentiva, odmah zatražite savjet Vašeg liječnika ili medicinske sestre, ako nisu dostupni, smjesta se javite ili idite u hitnu službu najbliže bolnice. Ako se slučajno primijeni previše lijeka Kolistin Zentiva, nuspojave mogu biti ozbiljne i uključuju probleme s bubrežima, slabost mišića i poteškoće (čak i prestanak) disanja.

Ako Vam doktor ili medicinska sestra daju lijek u bolnici ili kod kuće te mislite da ste propustili dozu ili mislite da ste dobili višu dozu lijeka Kolistin Zentiva, odmah pitajte svog liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili primijeniti Kolistin Zentiva

Ako si sami dajete lijek i propustili ste dozu, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite i potom sljedeću dozu nakon 8 sati ako primjenjujete Kolistin Zentiva 3 puta dnevno ili nakon 12 sati ako primjenjujete Kolistin Zentiva 2 puta dnevno. Potom nastavite prema uputama. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Kolistin Zentiva

Nemojte prekinuti liječenje prerano, osim ako Vam tako nije rekao Vaš liječnik. Vaš liječnik će odlučiti koliko bi trebalo trajati liječenje. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi primjene ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Alergijske reakcije

Bilo da se Kolistin Zentiva daje u venu ili u dišne putove (inhalacijom) moguća je alergijska reakcija. Ozbiljne alergijske reakcije se mogu pojaviti već s prvom dozom i mogu uključivati brzi nastup osipa, oticanje lica, jezika i vrata, nemogućnost disanja zbog sužavanja dišnih putova i gubitak svijesti.

Ako se kod Vas pojave znakovi alergijske reakcije, hitno potražite medicinsku pomoć.

Manje ozbiljne alergijske reakcije uključuju kožne osipe koji se javljaju kasnije tijekom liječenja.

Nuspojave povezane s injektiranjem lijeka Kolistin Zentiva u venu

Nuspojave koje pogađaju živčani sustav češće su ako je doza lijeka Kolistin Zentiva previsoka, i to u bolesnika sa slabom funkcijom bubrega ili u onih koji uzimaju mišićne relaksanse ili druge lijekove sa sličnim učinkom na rad živaca.

Najozbiljnija nuspojava živčanog sustava je nemogućnost disanja zbog paralize dišnih mišića.

Ako imate problema s disanjem, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.

Ostale moguće nuspojave uključuju utrnulost ili trnce (posebice u licu), omaglicu ili gubitak ravnoteže, brze promjene krvnog tlaka ili protoka krvi (uključujući slabost i crvenilo praćeno osjećajem užarenosti), nerazgovijetan govor, problemi s vidom, smetenost i psihički problemi (uključujući gubitak osjećaja stvarnosti). Mogu se javiti reakcije na mjestu primjene injekcije, kao što je iritacija.

Mogu se pojaviti problemi s bubrežima. Posebno u bolesnika koji već imaju slabu funkciju bubrega ili u bolesnika kojima se istodobno daje Kolistin Zentiva s nekim drugim lijekom koji uzrokuje bubrežne probleme ili ako se daje previsoka doza. Stanje se obično poboljša ako liječenje prestane ili se smanji doza lijeka Kolistin Zentiva.

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave povezane s inhaliranjem lijeka Kolistin Zentiva (nebulizacija)

Rizik od nuspojava obično je mnogo manji kada se lijek Kolistin

Zentiva daje inhalacijom jer obično vrlo malo lijeka dospijeva u krvotok kada se daje na taj način.

Moguće nuspojave uključuju kašalj, osjećaj stezanja u prsima zbog suženih dišnih putova, bolna usna šupljina ili grlo i gljivična infekcija kandidom u usnoj šupljini ili grlu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine. Prijavljujućim nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Kolistin Zentiva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici na bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Kolistin Zentiva otopina za injekciju ili infuziju mora se upotrijebiti odmah nakon pripreme.

Kolistin Zentiva otopinu za inhalaciju poželjno je dati odmah. Ukoliko to nije moguće, prvo se savjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom jer otopina ne bi trebala biti čuvana u hladnjaku (2-8°C) duže od 24 sata. Preostala neiskorištena otopina se mora baciti.

Nikad nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ova će mjera pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Kolistin Zentiva sadrži

- Djelatna tvar je kolistimetatnatrij (takoder zvan kolistin). Svaka bočica sadrži 2 milijuna internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija.
- Drugi sastojci: nema drugih sastojaka.

Kako Kolistin Zentiva izgleda i sadržaj pakiranja

Kolistin Zentiva 2 milijun IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju je sterilni, liofilizirani, bijeli prašak u staklenoj bočici od 10 ml, s lubičastim 'flip-off' zatvaračem.

Kolistin Zentiva je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1 ili 10 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

Proizvođač

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11
DK-2300 Copenhagen S
Danska

Predstavnik nositelja odobrenja za Republiku Hrvatsku

Zentiva d.o.o.
Av. Večeslava Holjevca 40,
10000 Zagreb
Tel: + 385 1 6641 830
E-mail: PV-Croatia@zentiva.com

Ovaj lijek je odobren u državama članicama Europskog ekonomskog prostora (EEA) pod sljedećim nazivima:

Island (IS)	Colistimethate Alvogen 2 milljón alþjóðlegar einingar (a.e.) innöndunar-/stungulyfs-/innrennslistofn,lausn
Bugarska (BG)	Колитин зентива 2 милиона международни единици (IU) прах за инжекционен/инфузионен разтвор или за разтвор за инхалация
Hrvatska (HR)	Kolistin Zentiva 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju

Način i mjesto izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na recept, u ljekarni.

Ova uputa je zadnji put revidirana u travnju 2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>.



48

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kolistin Zentiva 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 2 milijuna internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija.

Pomoćnetvarispoznatimučinkom:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, što u osnovi znači da je "bez natrija".

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju.

Sterilni, liofilizirani, bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolistin Zentiva primijenjen intravenski je indiciran za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih odabranim aerobnim Gram-negativnim patogenima u odraslih osoba i djece, uključujući novorođenčad, kod kojih su mogućnosti liječenja ograničene (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Kolistin Zentiva primijenjen inhalacijom je također indiciran kod odraslih i djece za zbrinjavanje kronične plućne infekcije uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika sa cističnom fibrozom (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

SISTEMSKA PRIMJENA

Pri određivanju doze i trajanja liječenja potrebno je uzeti u obzir težinu infekcije i klinički odgovor. Potrebno je pridržavati se smjernica za liječenje.

Doza se izražava u internacionalnim jedinicama (eng. *international units*, IU) kolistimetatnatrija (KMN). Na kraju ovoga dijela nalazi se i tablica za konverziju doze KMN-a izražene u IU u mg KMN-a, kao i u mg aktivnosti kolistinske baze (engl. *colistin base activity*, CBA).

Doziranje

Sljedeće preporuke za doziranje temelje se na ograničenim populacijskim farmakokinetičkim podacima prikupljenima u kritičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4):



Odrasli i adolescenti

Doza održavanja od 9 milijuna IU/dan podijeljena na 2-3 zasebne doze.

U kritično oboljelih bolesnika potrebno je primijeniti udarnu dozu od 9 milijuna IU. Nije ustanovljen najprikladniji vremenski interval do prve doze održavanja.

Modeliranje pokazuje da bi u nekim slučajevima bolesnicima s dobrom bubrežnom funkcijom mogle biti potrebne udarna doza i doza održavanja i do 12 milijuna IU. Međutim, kliničko iskustvo s primjenom takvih doza je vrlo ograničeno, te sigurnost nije ustanovljena.

Udarna doza vrijedi za bolesnike s normalnom i one s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući bolesnike koji primaju nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije.

Oštećenje bubrežne funkcije

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije potrebno je prilagoditi dozu, ali su dostupni farmakokinetički podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vrlo ograničeni.

Sljedeće prilagodbe doze predlažu se kao smjernica.

Preporučuje se smanjiti dozu u bolesnika s klirensom kreatinina $< 50 \text{ ml/min}$:
Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

Klirens kreatinina (ml/min)	Dnevna doza
$< 50-30$	5,5-7,5 MIU
$< 30-10$	4,5-5,5 MIU
< 10	3,5 MIU

MIU = milijun IU

Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Čini se da se kolistin može dijalizirati standardnom hemodijalizom i kontinuiranom veno-venskom hemo(dija)filtracijom (engl. *continuous venovenous haemo(dia)filtration*, CVVHF, CVVHDF). Dostupni su vrlo ograničeni podaci iz populacijskih farmakokinetičkih ispitivanja prikupljeni u vrlo malog broja bolesnika koji su primali nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije. Ne mogu se dati definitivne preporuke za doziranje. Mogu se razmotriti sljedeći režimi.

Hemodijaliza

Dani bez hemodijalize: 2,25 milijuna IU/dan (2,2-2,3 milijuna IU/dan).

Dani hemodijalize: doza od 3 milijuna IU/dan na dane kada se provodi hemodijaliza, koja se primjenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

CVVHF/ CVVHDF

Jednako kao i u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se doziranje triput na dan.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u tih bolesnika.

Starije osobe

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.



Pedijatrijska populacija

Podaci koji podupiru režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika vrlo su ograničeni. Pri odabiru doze potrebno je uzeti u obzir zrelost bubrega. Doza se mora temeljiti na tjelesnoj težini bez masnog tkiva.

Djeca tjelesnutežine ≤ 40 kg

Doza od 75 000-150 000 IU/kg/dan podijeljena na 3 zasebne doze.

U djece tjelesne težine veće od 40 kg potrebno je razmotriti primjenu preporuka za doziranje u odraslih.

U djece s cističnom fibrozom prijavljena je primjena doza od >150 000 IU/kg/dan.

Nema podataka o primjeni ni visini udarne doze u kritično bolesne djece.

Nisu uspostavljene preporuke za doziranje u djece s oštećenjem bubrežne funkcije.

Intratekalna i intraventrikularna primjena

Na temelju ograničenih podataka, u odraslih se bolesnika preporučuju sljedeće doze:

Intraventrikularni put
125 000 IU/dan

Intratekalno primijenjene doze ne smiju biti veće od onih preporučenih za intraventrikularnu primjenu.

Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje kod intratekalne i intraventrikularne primjene u djece.

Način primjene

Kolistin Zentiva se primjenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30-60 minuta.

Bolesnici s potpuno implantiranim venskim kateterom (eng. *totally implantable venous access device*, TIVAD) mogu tolerirati bolus injekciju od najviše 2 milijuna jedinica u 10 ml danih tijekom najmanje 5 minuta (vidjeti dio 6.6).

Kolistimetatnatrij se u vodenoj otopini hidrolizira u djelatnu tvar kolistin. Prilikom pripreme doze, osobito kada je potrebno kombinirati veći broj bočica, rekonstitucija potrebne doze mora se provesti strogom primjenom aseptične tehnike (vidjeti dio 6.6).

Tablica za konverziju doze:

U Europskoj uniji se doza kolistimetatnatrija (KMN) mora propisivati i primjenjivati isključivo u internacionalnim jedinicama (IU). Na označavanju lijeka navodi se broj IU po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze znalo je doći do zabune i medikacijskih pogrešaka. U SAD-u i drugim dijelovima svijeta doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Sljedeća tablica za konverziju služi samo za informaciju pa se navedene vrijednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

Tablica konverzije KMN-a

Jačina		≈ masa KMN-a (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

* Nominalna jačina djelatne tvari = 12 500 IU/mg.

AEROSOL INHALACIJA

Preporuka je primjenjivati kolistimetatnatrij (KMN) pod nadzorom liječnika s odgovarajućim iskustvom u njegovom korištenju.

Doziranje

Doziranje se može prilagoditi ovisno o težini stanja i kliničkom odgovoru.

Preporučeni raspon doze:

Primjena inhalacijom

Odrasli, adolescenti i djeca ≥ 2 godine

1-2 milijuna IU dva do tri puta dnevno (najviše 6 milijuna IU/dan)

Djeca < 2 godine

0,5-1 milijuna IU dva puta dnevno (najviše 2 milijuna IU/dan)

Potrebno je pridržavati se relevantnih kliničkih smjernica za režime liječenja, uključujući trajanje liječenja, periodičnost i istodobnu primjenu drugih antibakterijskih lijekova.

Starije osobe

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje bubrežne funkcije

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze, no savjetuje se oprez kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze.

Način primjene

Za inhalaciju.

Kolistimetatnatrij se u vodenoj otopini hidrolizira u djelatnu tvar kolistin. Rekostituirana otopina bi trebala biti bistra.

Za posebne mjere za zbrinjavanje i rukovanje rekonstituiranim otopinama, vidjeti dio 6.6.

Ukoliko su uključeni i drugi oblici liječenja, potrebno je pratiti redoslijed koji je preporučio liječnik.

Vidjeti Tablicu konverzije doze iznad.



4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na kolistimetatnatrij (kolistin) ili polimiksin B.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kad god je to moguće, potrebno je razmotriti primjenu intravenskog kolistimetatnatrija istodobno s drugim antibakterijskim lijekom, uzimajući u obzir preostalu osjetljivost patogena koji se liječi(e). Budući da je prijavljen razvoj rezistencije na intravenski primijenjen kolistin, osobito kada se primjenjuje u monoterapiji, istodobnu primjenu s drugim antibakterijskim lijekom potrebno je razmotriti i radi sprječavanja razvoja rezistencije.

Ograničeni su klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti intravenske primjene kolistimetatnatrija. Preporučene doze u svim subpopulacijama isto se tako temelje na ograničenim podacima (kliničkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim podacima). Osobito su ograničeni podaci o sigurnosti primjene visokih doza (> 6 milijuna IU/dan) i primjene udarne doze, ali i za posebne populacije (bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije i pedijatrijsku populaciju). Kolistimetatnatrij je potrebno primjenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu djelotvorni ili primjereni.

Na početku liječenja i redovito za vrijeme njegova trajanja u svih bolesnika potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju. Dozu kolistimetatnatrija potrebno je prilagoditi sukladno klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s hipovolemijom ili bolesnika koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lijekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

U nekim je ispitivanjima prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem liječenja. Korist dugotrajna liječenja potrebno je odvagati u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u dojenčadi mlađoj od 1 godine jer u toj dobnoj skupini bubrežna funkcija još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat učinak nezrele bubrežne i metaboličke funkcije na konverziju kolistimetatnatrija u kolistin.

U slučaju alergijske reakcije, mora se obustaviti liječenje kolistimetatnatrijem i moraju se uvesti odgovarajuće mjere.

Prijavljeno je da visoke koncentracije kolistimetatnatrija u serumu, koje bi mogle biti povezane s predoziranjem ili izostankom smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, dovode do neurotoksičnih učinaka poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice, nerazgovijetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, vidnih smetnji, konfuzije, psihoze i apneje. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja (vidjeti dio 4.9).

Poznato je da kolistimetatnatrij smanjuje presinaptičko otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnom spoju i stoga ga se u bolesnika s miastenijom gravis mora primjenjivati uz najveći oprez i samo ako je to posve neophodno.

Nakon intramuskularne primjene kolistimetatnatrija prijavljen je respiratorni arrest. Oštećenje bubrežne funkcije povećava vjerojatnost apneje i neuromuskularne blokade nakon primjene kolistimetatnatrija.

Kolistimetatnatrij se mora primjenjivati uz izniman oprez u bolesnika s porfirijom.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika te se mogu javiti i kod primjene kolistimetatnatrija. Njihova se težina može kretati u rasponu od blage do opasne po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu u bolesnika u kojih se tijekom



nakon primjene kolistimetatnatrija pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti obustavu liječenja i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intravenski primijenjen kolistimetatnatrij ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj mjeri. Intratekalna ili intraventrikularna primjena kolistimetatnatrija u liječenju meningitisa nije sustavno istražena u kliničkim ispitivanjima te je podupiru samo prikazi slučajeva. Podaci koji podupiru doziranje vrlo su ograničeni. Najčešće primijećena nuspojava primjene KMN-a bio je aseptični meningitis (vidjeti dio 4.8).

Prilikom inhalacije antibiotika može doći do bronhospazma. To se može spriječiti ili liječiti s odgovarajućom primjenom β_2 -agonista. Ako bronhospazam postane problematičan, potrebno je prekinuti liječenje.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je izniman oprez kada se intravenski kolistimetatnatrij primjenjuje istodobno s potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lijekovima.

Potreban je oprez kod istodobne primjene s drugim formulacijama kolistimetnatrija jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Mehanizam konverzije kolistimetatnatrija u djelatnu tvar kolistin nije okarakteriziran. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, također je nepoznat. Niti kolistimetatnatrij niti kolistin u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nije inducirao aktivnost nijednog ispitanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se Kolistin Zentiva primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da inhibiraju ili induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove ili lijekovima koji su poznati supstrati za bubrežne prijenosnike, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije među tim lijekovima.

Zbog učinaka kolistina na otpuštanje acetilkolina, nedepolarizirajući mišićni relaksansi se u bolesnika koji primaju kolistimetatnatrij moraju primjenjivati uz oprez jer bi njihovi učinci mogli biti produljeni (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje kolistimetatnatrijem i makrolidima poput azitromicina i klaritromicina ili fluorokinolonima poput norfloksacina i ciprofloksacina mora se provoditi uz oprez u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.4).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu kolistimetatnatrija sa drugim lijekovima koji imaju neurotoksični i/ili nefrotoksični potencijal. To uključuje aminoglikozidne antibiotike kao što su gentamicin, amikacin, netilmicin i tobramicin. Ukoliko se primjenjuje istodobno s cefalosporinskim antibioticima, može doći do povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni kolistimetatnatrija u trudnica. Ispitivanja jednokratne doze u trudnica pokazala su da kolistimetatnatrij prolazi kroz placentu te postoji rizik od fetalne toksičnosti ukoliko se trudnicama daju ponovljene doze. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna vezano za reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kolistimetatnatrij smije se primijeniti u trudnicama.



samo ako je koristi za majku veća od potencijalnog rizika za plod.

Dojenje

Kolistimetatnatrij se izlučuje u majčino mlijeko. Dojilje mogu primjenjivati kolistimetatnatrij samo kada je stvarno neophodno.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tijekom parenteralnog liječenja lijekom Kolistin Zentiva može se pojaviti neurotoksičnost uz moguću omaglicu, konfuziju ili smetnje vida. Bolesnike se mora upozoriti da u tom slučaju ne smije upravljati vozilima i raditi na strojevima.

4.8 Nuspojave

Sistemska primjena

Vjerojatnost pojave nuspojava može biti povezana s godinama, funkcijom bubrega ili stanjem bolesnika.

Neurotoksičnost može biti povezana s predoziranje, neuspjelim smanjenjem doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i istodobnom primjenom neuromuskularnih blokatora ili drugih lijekova sa sličnim neurološkim učincima. Smanjenje doze može ublažiti simptome. Učinci mogu uključivati apneju, prolazne osjetne smetnje (kao što su parestezija lica i vrtoglavica) i rijetko, vazomotoričku nestabilnost, nejasan govor, vidne smetnje, konfuziju ili psihozu.

Zabilježene su nuspojave vezane za funkciju bubrega, obično uslijed primjene viših doza od preporučenih doza u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili neuspjelog smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ili tijekom istodobne primjene drugih nefrotoksičnih lijekova. Nakon prekida primjene, učinci obično nestaju.

U bolesnika sa cističnom fibrozom, koji su liječeni unutar preporučenih granica doziranja, čini se da je nefrotoksičnost rijetka (manje od 1%). U ozbiljno oboljelih hospitaliziranih ne-CF-bolesnika, znakovi nefrotoksičnosti su bili prijavljeni u približno 20% bolesnika.

U bolesnika sa cističnom fibrozom prijavljeni su neurološki događaji u do 27% bolesnika. Oni su uglavnom blagi i nestaju tijekom ili neposredno nakon liječenja.

Prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti poput kožnog osipa i vrućice uzrokovane lijekom. Liječenje se mora prekinuti ako se to dogodi.

Može doći do lokalne iritacije na mjestu primjene injekcije.

Inhalacijska primjena

Inhalacija može izazvati kašalj ili bronhospazam.

Zabilježeni su grlobolja i bol u ustima, koji mogu biti povezani s infekcijom *Candida albicans* ili preosjetljivošću. Kožni osip također može ukazati na preosjetljivost, a ako se pojavi, treba prekinuti liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.



4.9 Predoziranje

Predoziranje može rezultirati neuromuskularnom blokadom koja može dovesti do mišićne slabosti, apneje i mogućeg respiracijskog aresta. Predoziranje može također uzrokovati akutno zatajenje bubrega, za koje je značajno smanjeno lučenje mokraće i povišenje koncentracije BUN-a i kreatinina u serumu.

Nema specifičnog antidota, koristi se suportivno liječenje. Može se pokušati mjerama za povećavanje brzine izlučivanja kolistimetatnatrija, npr. diurezom s manitolom, produženom hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom, ali učinkovitost nije poznata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antibakterijski lijekovi, polimiksini, ATK oznaka: J01XB01

Mehanizam djelovanja

Kolistin je ciklični polipeptidni antibakterijski lijek koji pripada skupini polimiksina. Polimiksini djeluju tako da razaraju staničnu membranu, a fiziološki učinci koji pritom nastaju smrtonosni su za bakteriju. Polimiksini selektivno djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu vanjsku membranu.

Rezistencija

Rezistentne bakterije karakterizira modifikacija fosfatnih skupina lipopolisaharida, čije mjesto zauzimaju etanolamin ili aminoarabinoza. Kod prirodno rezistentnih Gram-negativnih bakterija, kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, dolazi do potpune zamjene lipidnih fosfata etanolaminom ili aminoarabinozom.

Očekuje se križna rezistencija između kolistina (polimiksina E) i polimiksina B. Budući da se mehanizam djelovanja polimiksina razlikuje od onoga drugih antibakterijskih lijekova, ne očekuje se da će rezistencija na kolistin i polimiksin uzrokovana prethodno opisanim mehanizmom prouzročiti rezistenciju na druge skupine lijekova.

Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Prijavljeno je da polimiksini imaju o koncentraciji ovisan baktericidni učinak na osjetljive bakterije. Smatra se da je fAUC/MIK u korelaciji s kliničkom djelotvornošću.

Granične vrijednosti prema EUCAST-u

	Osjetljiv (S)	Rezistentan (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$

^a Granične vrijednosti odnose se na dozu od 2-3 milijuna IU x 3. Može biti potrebna udarna doza (9 milijuna IU).



Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati po geografskim regijama i vremenskim razdobljima pa je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi potrebno je potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka, barem u nekim vrstama infekcija, upitna.

Vrste koje su obično osjetljive

Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
 vrste roda *Klebsiella*
Pseudomonas aeruginosa

Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem

Stenotrophomonas maltophilia
Achromobacter xylosoxidans (prije *Alcaligenes xylosoxidans*)

Inherentno rezistentni organizmi

Burkholderia cepacia i srodne vrste
 vrste roda *Proteus*
 vrste roda *Providencia*
 vrste roda *Serratia*

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Informacije o farmakokinetici kolistimetatnatrija (KMN) i kolistina su ograničene. Ima naznaka da se farmakokinetika u kritičnih bolesnika razlikuje od one u bolesnika s manje teškim fiziološkim poremećajima te one u zdravih dobrovoljaca. Sljedeći se podaci temelje na ispitivanjima u kojima su se koncentracije KMN-a/kolistina u plazmi određivale tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC).

Nakon infuzije kolistimetatnatrija neaktivan predlijeak pretvara se u aktivan kolistin. Pokazalo se da se vršne koncentracije kolistina u plazmi mogu dosegnuti i do 7 sati kasnije nakon primjene kolistimetatnatrija u kritičnih bolesnika.

Apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta u zdravih osoba ne događa se u značajnom opsegu.

Kada se primjenjuje nebulizacijom, uočena je promjenjiva apsorpcija koja može ovisiti o veličini čestica aerosola, sustavu raspršivača i stanju pluća. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima i u bolesnicima s različitim infekcijama su pokazale razine seruma od nula do potencijalno terapijskih koncentracija od 4 mg /l ili više. Zbog toga treba uvijek imati na umu mogućnost sistemske apsorpcije kod liječenja bolesnika inhalacijom.

Distribucija

Volumen distribucije kolistina u zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara izvanstaničnoj tekućini. Volumen distribucije značajno je povećan u kritičnih bolesnika. Vezivanje za proteine je umjereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali se u slučaju upale moždanih ovojnica povećava.



I KMN i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

Eliminacija

Procjenjuje se da se u zdravih ispitanika približno 30% kolistimetatnatrija pretvara u kolistin; njegov klirens ovisi o klirensu kreatinina, a kako se bubrežna funkcija smanjuje, veći udio KMN-a pretvara se u kolistin. U bolesnika s vrlo slabom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) opseg konverzije može dosegnuti čak 60 do 70%. KMN se pretežno eliminira kroz bubrege glomerularnom filtracijom. U zdravih ispitanika se 60% do 70% KMN-a izlučuje u neizmijenjenom obliku kroz mokraću unutar 24 sata.

Eliminacija aktivnoga kolistina nije u potpunosti okarakterizirana. Kolistin prolazi opsežnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima te se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrezima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može biti posljedica povećane konverzije KMN-a.

Prijavljeno je da poluvijek kolistina u zdravih ispitanika iznosi približno 3 sata, a u bolesnika s cističnom fibrozom približno 4 sata, uz ukupan klirens od približno 3 l/sat. Prijavljeno je i da se u kritičnih bolesnika poluvijek produljuje na približno 9-18 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ograničeni su podaci o potencijalnoj genotoksičnosti dok podataka o kancerogenosti kolistimetatnatrija nema. Pokazalo se da kolistimetatnatrij inducira kromosomske aberacije u ljudskih limfocita *in vitro*. To može biti povezano sa smanjenjem mitotičkog indeksa, što je takoĐer uočeno.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i miševa nisu pokazala teratogeni učinak. MeĐutim, kada se kolistimetatnatrij dao intramuskularno u zečeva tijekom organogeneze u dozi od 4,15 i 9,3 mg/kg, dovelo je do deformacije stopala fetusa za 2,6 i 2,9%. Dane doze su 0,5 i 1,2 puta više od maksimalne dnevne doze u ljudi. Osim toga, povišena resorpcija je bila u dozi od 9,3 mg/kg.

Nema drugih nekliničkih podataka koji su važni za propisivača i koji bi nadopunili informacije već navedene u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Treba izbjegavati miješane infuzije, otopine za injekciju i otopine za nebulizator koje sadrže kolistimetatnatrij.

6.3 Rok valjanosti

Prije prvog otvaranja: 2 godine.



Rekonstituirane otopine:

Hidroliza kolistimetata se značajno povećava kada se rekonstituira i razrijedi ispod svoje kritične micelarne koncentracije od oko 80 000 IU po ml.

Otopina ispod ove koncentracije mora se odmah primijeniti.

Za otopinu za bolus injekciju ili nebulizaciju, kemijska i fizikalna stabilnost rekonstruirane otopine koncentracije $\geq 80\,000$ IU/ml, u originalnoj bočici dokazana je 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopine treba primijeniti odmah, osim ako metoda otvaranja/ rekonstitucije/ razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Bolesnike koji sami primjenjuju nebulizirane antibiotike, treba savjetovati da koriste otopinu odmah nakon pripreme. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Otopina za infuziju, koja je razrijeđena ispod originalnog volumena bočice i/ili s koncentracijom $< 80\,000$ IU/ml, mora se primijeniti odmah.

Za otopinu za intratekalnu i intraventrikularnu primjenu, rekonstituirani lijek treba odmah upotrijebiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 10 ml (staklo tip I) s ljubičastim 'flip off' zatvaračem u kutiji s 1 ili 10 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za bolus injekciju:

Rekonstituirajte sadržaj bočice s najviše 10 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili vode za injekcije.

Za infuziju:

Sadržaj rekonstituirane otopine može se razrijediti, obično s 50 ml 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

Kada se lijek primjenjuje intratekalnim i intraventrikularnim putem, primijenjeni volumen ne smije prelaziti 1 ml (rekonstituirana koncentracija 125 000 IU/ml).

Za inhalaciju nebulizatorom:

Rekonstituirajte sadržaj bočice ili s vodom za injekcije da bi dobili hipotoničnu otopinu ili s mješavinom vode za injekcije i 0,9%-tne otopine natrijevog klorida u omjeru 50:50 da bi dobili izotoničnu otopinu ili s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida da bi dobili hipertoničnu otopinu.

Volumen rekonstitucije trebao bi biti u skladu s uputama za korištenje nebulizatora, te obično ne prelazi 4 ml.



Sadržaj nebulizatora može ventilirati u prostor ili se može postaviti filter. Nebulizaciju treba provoditi u dobro prozračenoj prostoriji.

Tijekom rekonstitucije, nježno vrtite kako biste izbjegli pjenjenje.

Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra.

Otopine su samo za jednokratnu uporabu i svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva k.s.
U Kabelnovy 130
102 37 Prag 10
Ceska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-403895480

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

06.06.2017./ 09.03.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Svibanj 2022.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>

