

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

COLOMYCIN 2 miliony jednostek międzynarodowych,
proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 2 miliony jednostek międzynarodowych kolistymetatu sodowego (*Colistimethatum natricum*).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, infuzji lub inhalacji.

Sterylny biały proszek w fiolce o pojemności 10 ml z bezbarwnego szkła z liliową nakładką typu *flip-off*.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Colomycin jest wskazany do stosowania w leczeniu poniższych zakażeń, w których badanie wykazało, że zostały one spowodowane przez wrażliwe bakterie.

Terapia wziewna zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* u pacjentów z mukowiscydozą.

Terapia dożylna niektórych poważnych zakażeń wywołanych przez bakterie Gram-ujemne, np. zakażeń dolnych dróg oddechowych i dróg moczowych, jeżeli zwykle stosowane antybiotyki do stosowania ogólnego są przeciwwskazane lub nieskuteczne z powodu oporności bakterii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

LECZENIE OGÓLNE

Produkt leczniczy Colomycin może być podawany we wlewie dożylnym o objętości 50 ml przez 30 min. Pacjenci z implantowanym na stałe portem dożylnym (TIVAD) mogą tolerować jednorazowe wstrzyknięcie dożylne (tzw. bolus) dawki do 2 milionów jednostek w 10 ml roztworu podawane przez co najmniej 5 min (patrz punkt 6.6).

Dawkę dobiera się w zależności od rodzaju zakażenia i nasilenia objawów klinicznych oraz wieku, masy ciała i czynności nerek pacjenta. Jeżeli stwierdza się

powolną kliniczną lub bakteriologiczną odpowiedź na leczenie można zwiększyć dawkę w zależności od stanu klinicznego pacjenta.

Badanie stężenia leku w surowicy zaleca się szczególnie u noworodków oraz pacjentów z mukowiscydozą lub zaburzeniem czynności nerek. Stężenie kolistymetatu sodowego 10-15 mg/l (około 125-200 jedn./ml) jest wystarczające do leczenia większości zakażeń. Zwykle zaleca się kontynuowanie leczenia przez co najmniej 5 dni. Leczenie zaostrzeń zakażeń układu oddechowego u pacjentów z mukowiscydozą należy prowadzić przez okres do 12 dni.

Dzieci i dorośli (w tym osoby w podeszłym wieku):

Osoby o masie ciała mniejszej niż 60 kg: 50 000 j.m./kg m.c. na dobę do dawki maksymalnej 75 000 j.m./kg m.c. na dobę. Całkowitą dobową ilość leku podaje się w trzech dawkach podzielonych co około 8 godzin.

Osoby o masie ciała większej niż 60 kg: 1-2 miliony j.m. trzy razy na dobę. Maksymalna dawka dobową wynosi 6 mln jednostek.

Z uwagi na nietypową dystrybucję u pacjentów z mukowiscydozą utrzymanie stężenia terapeutycznego w surowicy może powodować konieczność zwiększenia dawek.

Zaburzenie czynności nerek: W przypadku od umiarkowanego do ciężkiego zaburzenia czynności nerek dochodzi do opóźnienia wydzielania kolistymetatu sodowego. Zatem aby zapobiec kumulacji leku, należy zmodyfikować wielkość dawki i częstotliwość dawkowania. W poniższej tabeli przedstawiono zalecane modyfikacje dawkowania w przypadku pacjentów o masie ciała równej lub większej niż 60 kg. Należy podkreślić, że w zależności od wyników badań stężenia leku we krwi i objawów toksyczności może być konieczna dodatkowa modyfikacja leczenia.

SUGEROWANE MODYFIKACJE DAWKOWANIA U PACJENTÓW Z ZABURZENIEM FUNKCJI NEREK

Nasilenie	Klirens kreatyniny (ml/min)	Osoby o masie ciała powyżej 60 kg
Niewielkie	20-50	1-2 mln jednostek co 8 godz.
Umiarkowane	10-20	1 mln jednostek co 12-18 godz.
Ciężkie	<10	1 mln jednostek co 18-24 godz.

INHALACJE AEROZOLU

W celu miejscowego leczenia zakażeń dolnych dróg oddechowych należy rozpuścić produkt leczniczy Colomycin w postaci proszku w 2-4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu do wlewów dożylnych, a następnie podawać w nebulizatorze podłączonym do źródła powietrza lub tlenu (patrz punkt 6.6).

W badaniach klinicznych prowadzonych bez grupy kontrolnej na próbach o niewielkiej liczebności stwierdzono, że dawki od 500 000 j.m. dwa razy na dobę do 2 milionów j.m.

trzy razy na dobę pozwalały na skuteczne i bezpieczne leczenie u pacjentów z mukowiscydozą.

Poniższe zalecane wielkości dawek mają wyłącznie orientacyjny charakter i powinny zostać zmodyfikowane w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej:
dzieci w wieku <2 lat — od 500 000 do 1 miliona j.m. dwa razy na dobę,
dzieci w wieku >2 lat i dorośli — od 1 do 2 milionów j.m. dwa razy na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy (kolistynę) lub polimyksynę B.

Nużliwość mięśni.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność, podając lek pacjentom z porfirią.

W przypadku pozajelitowego podania dawki większej niż zalecana może wystąpić nefro- lub neurotoksyczność.

Należy zachować ostrożność, podając lek pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2 — Dawkowanie i sposób podawania). Zaleca się wykonanie oceny wyjściowej czynności nerek oraz monitorowanie czynności nerek w trakcie leczenia. Należy monitorować stężenie kolistymetatu sodowego w surowicy.

Podczas inhalacji antybiotyków może wystąpić skurcz oskrzeli. W takich przypadkach można zapobiegawczo lub leczniczo podawać beta₂-mimetyki. W razie wystąpienia uciążliwych powikłań należy zaprzestać leczenia.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania kolistymetatu sodowego i produktów leczniczych o działaniu neurotoksycznym i (lub) nefrotoksycznym, np. antybiotyków z grupy aminoglikozydów — gentamycyny, amikacyny, netilmycyny i tobramycyny. W przypadku jednoczesnego podawania cefalosporyn może wystąpić zwiększone ryzyko nefrotoksyczności.

U pacjentów leczonych kolistymetatem sodowym należy zachować najwyższą ostrożność, podając eter i leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania kolistymetatu sodowego u kobiet w ciąży. W badaniach pojedynczej dawki u kobiet w ciąży wykazano, że kolistymetat sodowy przechodzi przez barierę łożyskową; w przypadku stosowania dawek wielokrotnych u kobiet w ciąży może wystąpić działanie toksyczne na płód. Brak jest wystarczających wyników badań na zwierzętach w zakresie wpływu kolistymetatu sodowego na rozmnażanie i rozwój (patrz punkt 5.3 — Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie). Kolistymetat sodowy może być podawany kobietom w

cięży jedynie wtedy, jeżeli korzyści dla matki przeważają nad potencjalnym zagrożeniem dla płodu.

Kolistymetat sodowy jest wydzielany z mlekiem karmiących matek. Kolistymetat sodowy może być stosowany u kobiet w okresie laktacji wyłącznie wtedy, jeżeli jest to konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Podczas pozajelitowego podawania kolistymetatu sodowego niekiedy występuje neurotoksyczność, której mogą towarzyszyć zawroty głowy, splątanie lub zaburzenia wzrokowe. W przypadku wystąpienia podobnych objawów należy uprzedzić pacjentów, by nie prowadzili pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie ogólnoustrojowe

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych zależy od wieku, stanu ogólnego i wydolności nerek pacjenta.

Opisywano występowanie neurologicznych zdarzeń niepożądanych u 27% pacjentów z mukowiscydozą. Działania niepożądane były najczęściej lekkie i ustępowały w trakcie leczenia lub po jego zakończeniu.

Neurotoksyczność może być następstwem przedawkowania, nie zmniejszenia dawki u pacjentów z niewydolnością nerek lub jednoczesnego stosowania leków blokujących przewodnictwo nerwowo-mięśniowe bądź o podobnym działaniu neurologicznym. Zmniejszając dawkę, można uzyskać zmniejszenie nasilenia objawów. Do objawów zalicza się bezdech, przemijające zaburzenia czuciowe (np. parestezje w obrębie twarzy lub zawroty głowy) oraz, rzadko, zaburzenia naczynioruchowe, zamazaną mowę, zaburzenia widzenia, splątanie lub psychozy.

Opisywano zdarzenia niepożądane w zakresie czynności nerek, zwykle po podaniu dawek większych niż zalecane u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, nie zmniejszeniu dawkowania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub w trakcie leczenia skojarzonego z użyciem innych leków o działaniu nefrotoksycznym. Te działania niepożądane ustępowały zwykle po zaprzestaniu leczenia.

Uważa się, że u pacjentów z mukowiscydozą otrzymujących zalecane dawki lecznicze nefrotoksyczność występuje rzadko (<1%). Objawy nefrotoksyczności opisywano u około 20% hospitalizowanych pacjentów z ciężkimi objawami chorobowymi, u których nie rozpoznano mukowiscydozy.

Opisywano również występowanie reakcji z nadwrażliwości, w tym wysypki i gorączki polekowej. W razie pojawienia się tych objawów należy zaprzestać leczenia.

Może wystąpić lokalne podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Terapia wziewna

Inhalacja może wywoływać kaszel lub skurcz oskrzeli.

Opisywane dolegliwości bólowe w obrębie gardła lub jamy ustnej mogą być wywołane infekcją *Candida albicans* lub reakcją z nadwrażliwości. Wysypki skórne mogą również świadczyć o nadwrażliwości; w razie wystąpienia podobnych objawów należy zaprzestać leczenia.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować blok przewodnictwa nerwowo-mięśniowego z towarzyszącym osłabieniem, bezdechem i zagrażającym zatrzymaniem oddychania. W przypadku przedawkowania może również wystąpić ostra niewydolność nerek przebiegająca z oligurią oraz zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego i kreatyniny w osoczu.

Ponieważ nie ma swoistej odtrutki, należy stosować leczenie objawowe. Można podjąć próbę zwiększenia eliminacji kolistyny, np. przez diurezę forsowaną po podaniu mannitolu, przedłużoną hemodializę lub dializę otrzewnową, niemniej jednak skuteczność tych zabiegów nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne stosowane ogólnie.
Kod ATC: JOIX B01

Mechanizm działania

Kolistymetat sodowy jest pierścieniowym antybiotykiem polipeptydowym należącym do grupy polimyksyn, otrzymywanym z bakterii *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Antybiotyki zaliczane do polimyksyn są związkami kationowymi uszkadzającymi błonę komórkową. Fizjologiczny efekt działania powoduje śmierć komórek bakteryjnych. Polimyksyny wykazują wybiórcze działanie na bakterie Gram-ujemne posiadające hydrofobową zewnętrzną błonę komórkową.

Oporność

Mechanizm oporności bakteryjnej polega na substytucji grup fosforanowych lipopolisacharydów etanolaminą lub aminoarabinozą. W przypadku naturalnej oporności bakterii Gram-ujemnych, np. *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia* dochodzi do całkowitej substytucji lipidowych grup fosforanowych etanolaminą lub aminoarabinozą.

Oporność krzyżowa

Należy oczekiwać oporności krzyżowej na kolistymetat sodowy i polimyksynę B. Ponieważ polimyksyny charakteryzują się odmiennym mechanizmem działania niż

inne antybiotyki, uważa się, że wspomniany mechanizm oporności na kolistynę i polimyksynę nie powoduje oporności na inne grupy leków.

Stężenia graniczne

Najczęściej zalecane najmniejsze stężenie hamujące (MIC) dla identyfikacji bakterii wrażliwych na kolistymetat sodowy wynosi ≤ 4 mg/l.

Uważa się, wartość MIC kolistymetatu sodowego ≥ 8 mg/l świadczy o oporności bakterii.

Wrażliwość

Częstość występowania oporności nabytej może się zmieniać w czasie i różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej, dlatego istotne znaczenie mają dane epidemiologiczne dotyczące oporności, szczególnie w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. Jeżeli odsetek lokalnej oporności jest tak duży, że skuteczność produktu leczniczego w niektórych rodzajach zakażeń budzi wątpliwości, może być konieczne zasięgnięcie opinii eksperta.

Gatunki bakterii zwykle wykazujące wrażliwość
<i>Acinetobacter spp.*</i> <i>Citrobacter spp.</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki bakterii, w przypadku których oporność nabyta może stanowić problem
<i>Enterobacter spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>
Organizmy wykazujące oporność dziedziczną
<i>Brucella spp.</i> <i>Burkholderia cepacia</i> i gatunki spokrewnione <i>Neisseria spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Serratia spp.</i> Beztlenowce Wszystkie organizmy Gram-dodatnie

*W przypadku bakterii z rodzaju *Acinetobacter* wyniki badań *in vitro* nie zawsze korelują z odpowiedzią kliniczną na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Wchłanianie z przewodu pokarmowego u zdrowych osób praktycznie nie występuje. Po podaniu wziewnym opisywano zróżnicowane wchłanianie; uważa się, że proces absorpcji może zależeć od rozmiarów cząstek aerozolu, stosowanego zestawu do nebulizacji i zaburzeń czynnościowych płuc. W badaniach u zdrowych ochotników i

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak jest danych dotyczących karcynogenności, a dane dotyczące genotoksyczności kolistymetatu sodowego są ograniczone. W badaniach ludzkich limfocytów wykazano indukcję aberracji chromosomalnych pod wpływem kolistymetatu sodowego w warunkach *in vitro*. Być może jest to związane ze zmniejszeniem obserwowanego indeksu mitotycznego.

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

Poza informacjami przedstawionymi w pozostałych częściach Charakterystyki produktu leczniczego brak jest innych przedklinicznych danych o bezpieczeństwie, istotnych z punktu widzenia lekarza przepisującego lek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy unikać łączenia kolistymetatu sodowego z innymi lekami we wlewach dożylnych, wstrzyknięciach i roztworach do inhalacji.

6.3 Okres ważności

Zamknięte opakowanie: 3 lata.

Roztwory po przygotowaniu Roztwór do wlewu dożylnego lub wstrzykiwań: Wykazano, że parametry fizykochemiczne przygotowanego roztworu są stabilne przez 28 dni w temperaturze 4°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia roztwór należy wykorzystać bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli roztwór nie został użyty bezpośrednio po przygotowaniu, odpowiedzialność za przestrzeganie okresu przydatności i zapewnienie właściwych warunków przechowywania gotowego roztworu spoczywa na użytkowniku. Jeżeli roztwór nie został przygotowany i rozcieńczony w kontrolowanych, atestowanych warunkach aseptycznych, powinien być zwykle przechowywany nie dłużej niż 24 godz. w temperaturze 2-8°C.

Roztwory do nebulizacji:
Roztwory do nebulizacji charakteryzują się podobną trwałością po przygotowaniu; postępowanie jest analogiczne do opisanego powyżej. Pacjentom samodzielnie stosującym wziewną antybiotykoterapię należy zalecić przyjmowanie leku bezpośrednio po przygotowaniu. Jeżeli nie jest to możliwe, roztwór powinien być przechowywany w lodówce przez okres nieprzekraczający 24 godz.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać fiołki w zewnętrznym opakowaniu tekturowym. Sposób przechowywania po sporządzeniu roztworu opisano w punkcie 6.3. Charakterystyki.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołki ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej oraz aluminiowym wieczkiem z plastikową liliową nakładką typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Podawanie pozajelitowe

Zwykłą dawkę stosowaną u osób dorosłych (2 miliony jednostek) należy rozpuścić w 10-50 ml 0,9% roztworu chlorku sodu lub wody do wstrzykiwań, by powstał przejrzysty roztwór. Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku — pozostałości należy wyrzucić.

Inhalacje

Zaleca się rozpuszczenie właściwej ilości proszku w 2-4 ml 0,9% roztworu chlorku sodu i napełnienie pojemnika nebulizatora. Można również stosować wodę do wstrzykiwań. Po wstrząśnięciu roztworu może wystąpić niewielkie zmętnienie lub spienienie. Najczęściej zaleca się podawanie antybiotyków w nebulizatorach dyszowych lub ultradźwiękowych. Po podłączeniu odpowiedniej sprężarki średnica większości cząstek aerozolu powinna wynosić 0,5-5,0 mikronów. Należy przestrzegać zaleceń producentów w zakresie obsługi i konserwacji nebulizatora oraz sprężarki.

Zużyte powietrze z nebulizatora może być odprowadzane do atmosfery bezpośrednio lub przy użyciu układu z filtrem. Nebulizację należy wykonywać w dobrze wentylowanym pomieszczeniu.

Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku — pozostałości należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Forest Laboratories UK Limited
Bourne Road
Bexley
Kent DA5 1NX
Wielka Brytania

8. **NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
11970**
9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA
13.12.2005.**
10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**