CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Colivia, 1 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Colivia, 2 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Colivia, 3 000 000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Colivia, 2 000 000 j.m.
Jedna fiolka zawiera 2 000 000 j.m. (około 160 mg) kolistymetatu sodowego *(Colistimethatum natricum)*.

Colivia, 3 000 000 j.m.
Jedna fiolka zawiera 3 000 000 j.m. (około 240 mg) kolistymetatu sodowego *(Colistimethatum natricum)*.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
Sterylny, biały lub prawie biały proszek.
pH sporządzonego roztworu wynosi 6,5-8,5 lub 3-10 (roztwór do nebulizacji)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m., 2 000 000 j.m. oraz 3 000 000j.m. w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci, w tym u noworodków, w leczeniu ciężkich zakażeń wywołanych wybranymi tlenowymi drobnoustrojami chorobotwórczymi Gram-ujemnymi, u pacjentów z ograniczonymi opcjami leczenia (patrz punkty 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m. oraz 2 000 000 j.m., w postaci roztworu do nebulizacji jest wskazany u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z mukowiscydozą w leczeniu przewlekłych zakażeń płuc wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m., 2 000 000 j.m. oraz 3 000 000j.m. może być podawany dooponowo i do komory mózgowej w przypadku zakażeń ośrodkowego układu nerwowego.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dobierając dawkę do podawania i czas trwania leczenia należy uwzględniać ciężkość zakażenia i odpowiedź kliniczną. Zaleca się, aby kolistymetat sodowy (CMS) był podawany pod nadzorem lekarzy posiadających odpowiednie doświadczenie w jego stosowaniu Należy przestrzegać wytycznych dotyczących leczenia.

Dawka jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych [j.m.] kolistymetatu sodowego. Na końcu tego punktu załączono tabelę do przeliczania dawki, wyrażonej w [j.m.] kolistymetatu sodowego, na - wyrażone w [mg] – kolistymetat sodowy oraz aktywną formę kolistyny (ang. colistin base activity, CBA).

LECZENIE OGÓLNOUSTROJOWE

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m., 2 000 000 j.m. oraz 3 000 000 j.m.
Podanie dożylne:

Dawkowanie

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

Dorośli i młodzież
Dawka podtrzymująca wynosi 9 mln j.m./dobę, w 2-3 dawkach podzielonych.

U pacjentów w stanie krytycznym należy podać dawkę nasycającą 9 milionów j.m.
Nie określono, jaki powinien być najwłaściwszy odstęp czasu do podania pierwszej dawki podtrzymującej.

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

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

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

Następujący sposób dostosowywania dawki proponuje się jako wytyczną.

U pacjentów z klirensem kreatyniny <50 mL/min zaleca się zmniejszenie dawki.
Zaleca się podawanie dwa razy na dobę.

Klirens kreatyniny [mL/min]	**Dawka dobowa**
<50-30	5,5 do 7,5 mln j.m.
<30-10	4,5 do 5,5 mln j.m.
<10	3,5 mln j.m.

mln j.m. = milion j.m.

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

Hemodializa
Dni bez HD: 2,25 mln j.m./dobę (2,2 do 2,3 mln j.m./dobę).
Dni z HD: 3 mln j.m. w dniach z hemodializą, do podawania po sesji HD.

Zalecane jest podawanie dwa razy na dobę.

CVVHF lub CVVHDF
Jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Zalecane jest podawanie trzy razy na dobę.

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

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

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

Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego dzieciom poniżej 1 roku życia, ponieważ czynność nerek w tej grupie wiekowej nie jest w pełni dojrzała. Ponadto nie jest znany wpływ niedojrzałej czynności nerek i metabolizmu na przekształcanie kolistymetatu sodowego w kolistynę.

Noworodki, niemowlęta i dzieci o masie ciała ≤40 kg
75 000 do 150 000 j.m./kg mc./dobę, w 3 dawkach podzielonych.

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

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

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

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

Sposób podawania

Podanie dożylne
Produkt leczniczy Colivia w postaci roztworu do wstrzykiwań i infuzji można podawać dożylnie (we wstrzyknięciach lub w powolnej infuzji trwającej 30-60 minut).

Sposób sporządzania roztworów - patrz punkt 6.6

Kolistymetat sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny. W celu przygotowania dawki do podania, zwłaszcza jeśli jest konieczne połączenie wielu fiolek, rekonstytucja koniecznej dawki musi być wykonana z zastosowaniem techniki ściśle aseptycznej (patrz punkt 6.6).

PODANIE MIEJSCOWE:

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m., 2 000 000 j.m. oraz 3 000 000 j.m.
Podanie dooponowe i do komory mózgowej

Przedstawioną poniżej dawkę zaleca się dla dorosłych, na podstawie ograniczonych danych.

Dawkowanie
125 000 j.m./dobę.

W przypadku tej drogi podania, zwykle dawka jednorazowa odpowiada dawce dobowej.

Sposób podania
Podanie dooponowe i do komory mózgowej

U dzieci nie można podać szczególnych zaleceń dotyczących dawkowania w podaniu dooponowym i do komory mózgowej.

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m. oraz 2 000 000 j.m.
Podanie wziewne

Zaleca się podawanie kolistymetatu sodowego w postaci roztworu do nebulizacji, pod nadzorem lekarzy z odpowiednim doświadczeniem w zakresie jego stosowania.

Dawkowanie
Dawkowanie w postaci nebulizacji należy dostosować w zależności od ciężkości choroby i odpowiedzi klinicznej.
Poniżej przedstawiono zalecany zakres dawek:

Dorośli, młodzież i dzieci w wieku ≥2 lat
Od 1 do 2 mln j.m. dwa do trzech razy na dobę (maksymalnie 6 mln j.m./dobę).

Dzieci w wieku <2 lat
Od 0,5 do 1 mln j.m. dwa razy na dobę (maksymalnie 2 mln j.m./dobę).

Należy przestrzegać odpowiednich wytycznych klinicznych dotyczących schematów leczenia, w tym czasu trwania leczenia, częstości i jednoczesnego podawania innych leków przeciwbakteryjnych.

Osoby w podeszłym wieku
Uważa się, że dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Zaburzenia czynności nerek
Uważa się, że modyfikacja dawki nie jest konieczna, jednak zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Uważa się, że modyfikacja dawki nie jest konieczna.

Sposób podania
Do podania wziewnego.

Produkt leczniczy Colivia w dawce 1 mln j.m. i 2 mln j.m. jest przeznaczony do podawania metodą nebulizacji przy użyciu odpowiednich nebulizatorów (np. PARI LC Plus, PARI LC Sprint, eFlow rapid, Microlife NEB200).

Kolistymetat sodowy jest bardzo dobrze rozpuszczalny w podłożu do rekonstytucji. Zalecaną metodą rozpuszczenia produktu leczniczego jest dodanie 3 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej produkt leczniczy Colivia w dawce 1 000 000 j.m. i 4 mL 0,9% roztworu chlorku sodu lub wody do wstrzykiwań do fiolki zawierającej produkt leczniczy Colivia w dawce 2 000 000 j.m..

Ze względu na możliwość pienienia się roztworu należy unikać energicznego wstrząsania. Otrzymany roztwór do nebulizacji powinien być klarowny. Należy go ostrożnie przenieść do zbiornika na lek w nebulizatorze.

Podczas nebulizacji pacjent powinien siedzieć w pozycji wyprostowanej i oddychać normalnie. Nebulizacja powinna odbywać się bez przerywania normalnego oddychania.

Po użyciu nebulizator należy wyczyścić i zdezynfekować w sposób opisany w instrukcji obsługi danego nebulizatora. Podczas użytkowania nebulizator należy przechowywać zgodnie z dołączoną instrukcją.

Kolistymetat sodowy w roztworze wodnym ulega hydrolizie do substancji czynnej, kolistyny. Specjalne ostrzeżenia dotyczące przechowywania i postępowania z przygotowanymi roztworami, patrz punkt 6.6.

Jeśli pacjent stosuje inne rodzaje leczenia, powinien je stosować w kolejności zalecanej przez lekarza.

Tabela przeliczania dawek

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

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

Zarówno j.m., jak i mg CBA, nie reprezentują ilości ani wagi kolistyny, lecz jej aktywność antybakteryjną mierzoną za pomocą metod mikrobiologicznych. Jednostkę aktywnej formy kolistyny definiuje się jako minimalne stężenie, które hamuje wzrost bakterii Escherichia coli 95 I.S.M.* w 1 ml bulionu o pH 7,2. Czystej kolistynie przypisano moc 1000 µg aktywności podstawowej/mg (30 000 j.m./mg).
*(Mikroskopia In Situ (ISM) to optyczna, nieinwazyjna technika monitorowania komórek w procesach biologicznych w czasie rzeczywistym).

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

Tabela przeliczania kolistymetatu sodowego

Moc		**≈ masa kolistymetatu sodowego [mg]***
j.m.	**≈ mg CBA**	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na kolistymetat sodowy, kolistynę lub polimyksynę B.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

U każdego pacjenta należy kontrolować czynność nerek na początku leczenia i regularnie w czasie leczenia. Dawkę kolistymetatu sodowego należy dostosować zgodnie z klirensem kreatyniny (patrz punkt 4.2). Pacjenci z hipowolemią lub otrzymujący inne potencjalnie nefrotoksyczne leki, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności spowodowanej kolistyną (patrz punkty 4.5 i 4.8). Nefrotoksyczność zgłaszano w niektórych badaniach jako powiązaną z dawką skumulowaną i czasem trwania leczenia. Należy rozważyć korzyści wynikające z przedłużonego czasu trwania leczenia wobec zwiększonego ryzyka toksyczności dla nerek.

Należy zachować ostrożność podczas podawania kolistymetatu sodowego dzieciom poniżej 1 roku życia, ponieważ czynność nerek w tej grupie wiekowej nie jest w pełni dojrzała. Ponadto nie jest znany wpływ niedojrzałej czynności nerek i metabolizmu na przekształcanie kolistymetatu sodowego w kolistynę.

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

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

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

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

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

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

Zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy związane ze stosowaniem antybiotyków zgłaszano po zastosowaniu prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych i może ono również wystąpić po zastosowaniu kolistymetatu sodowego. Ich nasilenie może być od umiarkowanego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których w czasie stosowania lub po stosowaniu kolistymetatu sodowego występuje biegunka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia i podanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

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

zapalenia opon mózgowych nie było systematycznie badane w badaniach klinicznych i jest wsparte tylko opisami przypadków. Dane potwierdzające stosowanie konkretnych dawek są bardzo ograniczone. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym podawania kolistymetatu sodowego było jałowe zapalenie opon mózgowych (patrz punkt 4.8).

Wziewne podawanie antybiotyków może spowodować skurcz oskrzeli. W celu zapobiegania mu lub leczenia należy podać β2-agonistów. W razie wystąpienia problemów leczenie należy przerwać.

Sód
Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jedną fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".
Produkt leczniczy Colivia zawiera około 63 mg sodu na dawkę 12 mln j.m. (dawka nasycająca w podaniu dożylnym), co odpowiada 3,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę, u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie dożylne kolistymetatu sodowego z innymi lekami, które mogą być nefrotoksyczne lub neurotoksyczne, należy przeprowadzać z zachowaniem dużej ostrożności.

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

Nie przeprowadzono badań *in vivo* dotyczących interakcji. Mechanizm przekształcania kolistymetatu sodowego w substancję czynną, kolistynę, nie jest opisany. Mechanizm klirensu kolistyny, w tym w nerkach, jest w równym stopniu nieznany. Kolistymetat sodowy ani kolistyna nie indukowały aktywności żadnego z badanych enzymów P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5) w badaniach *in vitro* w ludzkich hepatocytach.

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące stosowania kolistymetatu sodowego u kobiet w ciąży. Badania dotyczące pojedynczej dawki u kobiet w ciąży wykazują, że kolistymetat sodowy przenika przez barierę łożyskową. Może wystąpić ryzyko toksycznego działania na płód, jeśli pacjentkom w ciąży podaje się wielokrotne dawki. Badania na zwierzętach są niewystarczające do oceny działania kolistymetatu na rozmnażanie i rozwój (patrz punkt 5.3). Kolistymetat sodowy powinien być stosowany w ciąży tylko wtedy, gdy korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Kolistymetat sodowy przenika do mleka matki. Należy go podawać kobietom karmiącym piersią tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

W trakcie leczenia pozajelitowego kolistymetatem sodowym mogą wystąpić objawy neurotoksyczności, w tym zawroty głowy, dezorientacja lub zaburzenia widzenia. Należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeśli wystąpią takie objawy.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie ogólnoustrojowe

Prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych może być związane z wiekiem, czynnością nerek i stanem pacjenta.

Po dożylnym podaniu kolistymetatu sodowego wystąpienie rzekomego zespołu Barttera zgłaszano z częstością nieznaną (patrz punkt 4.4).

Aż u 27 % pacjentów z mukowiscydozą odnotowano zaburzenia neurologiczne. Na ogół są one łagodne i ustępują w trakcie lub krótko po leczeniu.

Neurotoksyczność może być wynikiem przedawkowania, braku obniżenia dawki u pacjentów z niewydolnością nerek, przyjmowania jednocześnie leków blokujących przekaźnictwo nerwowo-mięśniowe lub innych leków o podobnym działaniu neurologicznym. Obniżenie dawki może złagodzić objawy. Do objawów mogą należeć bezdech, zaburzenia zmysłów (takie jak parestezje i zawroty głowy) oraz rzadziej niestabilność naczynioruchowa, niewyraźne mówienie, zaburzenia widzenia, dezorientacja czy psychoza.

Zgłaszano działania niepożądane dotyczące czynności nerek u pacjentów stosujących wyższe niż zalecane dawki dla osób z prawidłową czynnością nerek lub w przypadku niezmniejszania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub podczas równoczesnego stosowania innych leków nefrotoksycznych. Te działania są zwykle odwracalne po przerwaniu leczenia.

U pacjentów z mukowiscydozą leczonych w zalecanych granicach dawkowania, nefrotoksyczność występowała rzadko (mniej niż 1%). U ciężko chorych, hospitalizowanych pacjentów (niechorujących na mukowiscydozę), objawy nefrotoksyczności zgłaszano u około 20% przypadków.

Podczas leczenia zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę skórną i gorączkę polekową. W przypadku wystąpienia tych objawów należy przerwać leczenie.

W miejscu wstrzyknięcia może pojawić się miejscowe podrażnienie.

Podanie w postaci nebulizacji

Nebulizacja może wywołać kaszel lub skurcz oskrzeli.

Zgłaszano ból gardła lub jamy ustnej, który może być spowodowany zakażeniem *Candida albicans* lub nadwrażliwością. Objawem nadwrażliwości może być również wysypka skórna. W razie jej wystąpienia należy przerwać leczenie.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może prowadzić do blokady nerwowo-mięśniowej, która może spowodować osłabienie mięśni, bezdech czy zatrzymanie czynności oddechowej. Ponadto przedawkowanie kolistymetatu sodowego może spowodować ostrą niewydolność nerek objawiającą się zmniejszeniem objętości oddawanego moczu, zwiększeniem stężenia azotu pozabiałkowego (BUN) i kreatyniny w surowicy krwi.
Nie istnieje swoiste antidotum, zalecane jest leczenie podtrzymujące. Można podjąć próbę zwiększenia tempa eliminacji kolistyny, np. poprzez zastosowanie wymuszonej diurezy z podaniem mannitolu, długotrwałą hemodializę czy dializę otrzewnową, jednak ich skuteczność nie jest znana.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, inne leki przeciwbakteryjne, polimyksyny.
Kod ATC: J01XB01

Mechanizm działania

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

Oporność

Bakterie oporne charakteryzują się modyfikacją grup fosforanowych lipopolisacharydów, poprzez podstawienie etanoloaminą lub aminoarabinozą. W naturalnie opornych bakteriach Gram-ujemnych, takich jak *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, wszystkie lipidy fosforanowe są podstawione etanoloaminą lub aminoarabinozą.

Między kolistyną (polimyksyną E), a polimyksyną B można spodziewać się występowania oporności krzyżowej. Ze względu na to, że mechanizm działania polimyksyn różni się od mechanizmu działania innych leków przeciwbakteryjnych, można spodziewać się, że oporność na kolistynę i polimyksyny nie spowoduje wystąpienia oporności na inne grupy leków.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

Wartości graniczne badania wrażliwości
Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla kolistymetatu sodowego. Są one wymienione tutaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic breakpoints_en.xlsx

Wrażliwość

Występowanie nabytej oporności może różnić się w zależności od regionu geograficznego i czasu zbierania próbek. Uzyskanie informacji o oporności szczepów na danym obszarze jest pożądane, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Wskazana jest porada eksperta, szczególnie wtedy, gdy lokalna częstość występowania oporności jest taka, że użyteczność leku − co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń − jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe
Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp.
Pseudomonas aeruginosa
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Stenotrophomonas maltophilia
*Achromobacter xylosoxidans (*dawniej *Alcaligenes xylosoxidans)*
Drobnoustroje o oporności naturalnej
Burkholderia cepacia i gatunki pokrewne
Proteus spp.
Providencia spp.
Serratia spp.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Wchłanianie

U zdrowej osoby kolistymetat sodowy nie wchłania się z przewodu pokarmowego w znacznym stopniu.

Po inhalacyjnym podaniu odnotowywano zmienne wchłanianie, najprawdopodobniej zależne od wielkości cząstek aerozolu, rodzaju nebulizatora i wydolności płuc. W badaniach z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów z różnymi zakażeniami stężenie leku w surowicy było na poziomie od zera do potencjalnie terapeutycznego stężenia 4 mg/L lub wyższego. W związku z tym, przy podawaniu pacjentom kolistymetatu sodowego drogą inhalacyjną, należy zawsze brać pod uwagę możliwość wystąpienia wchłaniania ogólnoustrojowego.

Dystrybucja

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

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

Eliminacja

Szacuje się, że około 30% kolistymetatu sodowego jest przekształcane w kolistynę u zdrowych osób, klirens zależy od klirensu kreatyniny, a gdy czynność nerek słabnie, większa część CMS jest przekształcana w kolistynę. U pacjentów z bardzo słabą czynnością nerek (klirens kreatyniny <30 mL/min) stopień przekształcania może wynosić 60-70%. CMS jest wydalany głównie przez nerki poprzez przesączanie kłębuszkowe. U zdrowych osób 60-70% CMS jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem, w ciągu 24 godzin.

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

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

5.3 Przedkliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa

Dane o potencjalnej genotoksyczności są ograniczone oraz brak jest danych dotyczących rakotwórczego działania kolistymetatu sodowego. W badaniach *in vitro* wykonanych na ludzkich limfocytach stwierdzono indukcję aberracji chromosomalnej. Działanie to prawdopodobnie zależy od indeksu mitotycznego, który również był obserwowany.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na reprodukcję wykonane na szczurach i myszach nie wykazały teratogennego działania kolistymetatu sodowego. Jednak po domięśniowym podaniu kolistymetatu sodowego królikom podczas organogenezy w dawkach 4,15 i 9,3 mg/kg doszło do wystąpienia stopy końsko-szpotawej odpowiednio u 2,6% i 2,9% zarodków. Były to dawki stanowiące 0,5 i 1,2-krotność maksymalnej dawki dobowej stosowanej u ludzi. Ponadto w przypadku dawki 9,3 mg/kg wystąpiła podwyższona resorpcja.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nie zawiera.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Należy uważać, by infuzja, zastrzyk i roztwory do nebulizacji zawierające kolistymetat sodowy nie zmieszały się.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem
3 lata

Roztwory zrekonstytuowane

Hydroliza kolistymetatu znacznie wzrasta po rekonstytucji i rozcieńczeniu poniżej krytycznego stężenia miceli około 80 000 j.m. na mL.
W przypadku roztworów do infuzji, które zostały rozcieńczone powyżej pierwotnej objętości fiolki i(lub) o stężeniu < 80 000 IU/mL oraz do podawania dooponowego i do komory mózgowej, należy użyć od razu po sporządzeniu.

Z perspektywy mikrobiologicznej roztwory należy zużyć od razu po sporządzeniu. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty od razu po sporządzeniu, za okres i warunki przechowywania po otwarciu odpowiada użytkownik i nie powinny być dłuższe niż 8 godzin w temperaturze 2-8°C, chyba że rekonstytucja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C.
Warunki przechowywania produktu leczniczego po sporządzeniu roztworu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy jest zapakowany w fiolki o pojemności 20 mL, z bezbarwnego szkła typu III. Fiolki zamknięte są szarymi korkami z gumy chlorobutylowej i zabezpieczone wieczkami aluminiowymi. Fiolki pakowane są w tekturowe pudełko.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę, 10 fiolek lub 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór można podać tylko wtedy, jeśli jest przezroczysty i jest praktycznie wolny od cząstek widocznych gołym okiem.

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m., 2 000 000 j.m. oraz 3 000 000 j.m.
Podanie dożylne

Roztwór do wstrzykiwań dożylnych
Zawartość fiolki (1 mln j.m., 2 mln j.m. lub 3 mln j.m.) należy rozpuścić w nie więcej niż 10 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% chlorku sodu. Przygotowany roztwór podawać w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (od 3 do 5 minut).

Roztwór do infuzji
Zawartość fiolki po rekonstytucji (1 mln j.m., 2 mln j.m. lub 3 mln j.m.) można rozcieńczyć, zwykle 50 ml 0,9% chlorku sodu. Roztwór sporządza się w worku/pojemniku poliolefinowym.

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m., 2 000 000 j.m. oraz 3 000 000 j.m.
Podanie dooponowe i do komory mózgowej

Objętość sporządzonego roztworu nie może przekraczać 1 ml, a stężenie po rozpuszczeniu nie może być wyższe niż 125 000 j.m./mL.
Rozpuszczalnikiem odpowiednim do sporządzenia roztworu jest 0,9% roztwór chlorku sodu.

Produkt leczniczy Colivia 1 000 000 j.m. oraz 2 000 000 j.m.
Podanie wziewne

Roztwór do nebulizacji
Zawartość fiolki należy rozpuścić w wodzie do wstrzykiwań lub w 0,9% roztworze chlorku sodu. Kolistymetat sodowy jest bardzo dobrze rozpuszczalny w podłożu do rekonstytucji.

Zawartość fiolki 1 mln j.m. należy rozpuścić w 3 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Zawartość fiolki 2 mln j.m. należy rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań lub 0,9% roztworze chlorku sodu. Podawać w nebulizatorze.

Ze względu na możliwość pienienia się roztworu, należy unikać energicznego wstrząsania. Otrzymany roztwór do nebulizacji powinien być klarowny i ostrożnie przelany do zbiornika na lek w nebulizatorze. Nebulizację należy przeprowadzić w dobrze wywietrzonym pomieszczeniu. Roztwór jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku, a wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Colivia, 1 000 000 j.m.: 29450
Colivia, 2 000 000 j.m.: 29451
Colivia, 3 000 000 j.m.: 29452

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22/12/2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO