

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

COLISTINĂ ANTIBIOTICE 1.000.000 UI, pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține colistină 1.000.000 UI (sub formă de colistimetat de sodiu).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pulbere albă

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratament injectabil al infecțiilor cu microorganisme sensibile la colistină:

- infecții grave determinate de bacterii gram-negativ, inclusiv cele ale tractului respirator inferior și ale tractului urinar, în condițiile în care alte antibiotice de uz sistemic sunt contraindicate sau ineficiente ca urmare a rezistenței bacteriene.

4.2. Doze și mod de administrare:

Colistina Antibiotice se administrează injectabil, intramuscular sau în perfuzie intravenoasă, doza uzuală fiind de 50.000 UI colistină/kg corp.

Doza depinde de severitatea și de tipul infecției, de vârstă, greutate și gradul de afectare a funcției renale a pacientului. Dacă răspunsul clinic sau bacteriologic nu este adecvat, dozele pot fi crescute în funcție de starea pacientului.

Este recomandată determinarea concentrației serice de colistină, în special în caz de insuficiență renală, la nou-născuți, concentrația serică de 125-200 UI/ml fiind adecvată pentru tratarea majorității infecțiilor.

Pacienți cu greutate până la 60 kg: 50.000 UI/ kg corp până la un maxim de 75.000 UI/kg corp și zi .
Doza totală zilnică se va diviza în 3 doze egale administrate la interval de 8 ore.

Pacienți cu greutate peste 60 kg: 1-2 milioane UI de 3 ori pe zi, la intervale de 8 ore. Doza maximă este de 6 milioane UI pe zi .

Durata minimă a tratamentului trebuie să fie de 5 zile.

Insuficiența renală:

În cazul insuficienței renale moderate și severe, excreția de colistimetat de sodiu este întârziată. În consecință, dozele și intervalul dintre doze se vor ajusta pentru a se preveni acumularea medicamentului.



În tabelul de mai jos este prezentat regimul de dozaj pentru pacienți cu greutatea ≥ 60 kg:

Stadiul insuficienței renale	Clearance al creatininei (ml/min)	Greutatea ≥ 60 kg
Ușoară	20-50	1-2 milioane unități la 8 ore
Moderată	10-20	1 milion unități la 12-18 ore
Severă	<10	1 milion unități la 18-24 ore

Se recomandă ajustarea suplimentară a dozelor de medicament în funcție de concentrația plasmatică de colistină și semnele de toxicitate.

În perfuzie intravenoasă, colistina se administrează într-un interval de 30 de minute. Pacienții cu cateter venos pot tolera o injecție în bolus de până la 2 milioane de unități, dizolvate în 10 ml solvent, administrată într-un interval de timp de minimum 5 minute (vezi pct. 6.6). Durata recomandată a tratamentului este de minimum 5 zile.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la colistină (colistimetat de sodiu), polimixină B.
Miastenia gravis.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Colistină Antibiotice se va utiliza cu precauție la pacienții cu porfirie.
Dacă dozele parenterale recomandate sunt mari poate apare nefrotoxicitate sau neurotoxicitate.
Colistină Antibiotice se va utiliza cu precauție în insuficiență renală (vezi pct. 4.2.). Se recomandă evaluarea funcției renale, precum și monitorizarea acesteia în timpul tratamentului. Se va măsura concentrația serică de colistină.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă a colistinei cu alte medicamente cu acțiune neurotoxică sau nefrotoxică trebuie evitată. În acest grup sunt cuprinse antibiotice cu structură aminoglicozidică: gentamicina, amikacina, netilmicina și tobramicina. De asemenea, poate fi un risc crescut de nefrotoxicitate dacă se administrează colistină concomitent cu cefalosporine.
Medicamentele cu acțiune blocantă la nivelul plăcii neuromusculare, trebuie utilizate cu precauție deoarece colistina potențează efectul curarizantelor, atunci când este administrată înainte, în timpul sau după administrarea medicamentului curarizant.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Studiile la animale nu au evidențiat efecte teratogene, dar datele sunt insuficiente în ceea ce privește efectul colistinei asupra funcției de reproducere și a dezvoltării fetale (vezi pct. 5.3.).

Nu există date concludente în ceea ce privește utilizarea de colistină la femeile gravide. Studii realizate cu o doză unică administrată în timpul sarcinii au arătat că colistina traversează bariera placentară. Astfel poate exista riscul de fetotoxicitate dacă se administrează doze repetate de colistină la femeile gravide.

Colistină Antibiotice se va utiliza în timpul sarcinii doar dacă beneficiul așteptat la mamă depășește riscul potențial la făt.

Alăptarea

Colistina se excretă în laptele matern. Nu se recomandă administrarea de colistină la femeile care alăptează.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

În timpul administrării parenterale de colistină, acesta poate determina neurotoxicitate cu posibilitatea apariției de amețeli, confuzie sau tulburări vizuale. Dacă apar aceste reacții, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Cele mai frecvente reacții adverse raportate sunt disfuncții renale și mult mai rar insuficiență renală, de cele mai multe ori ca urmare a utilizării unor doze mai mari decât cele recomandate la pacienții cu funcție renală normală sau ca urmare a reducerii necorespunzătoare a dozelor la pacienții cu disfuncții renale sau care primesc și alte antibiotice nefrotoxice. Acestea sunt reversibile de obicei la întreruperea tratamentului, dar în cazuri rare poate fi necesară o intervenție terapeutică.

Supradozarea sau reducerea inadecvată a dozelor la pacienții cu disfuncție renală asociate cu concentrații serice crescute de colistimetat de sodiu pot conduce la instalarea unor efecte neurotoxice, parestezii faciale, slăbiciune musculară, vertij, instabilitate vasomotorie, tulburări de vedere, confuzie, psihoză sau apnee.

Utilizarea concomitentă de miorelaxante sau antibiotice cu efecte neurotoxice similare poate conduce, de asemenea, la instalarea neurotoxicității. Reducerea dozei de colistimetat de sodiu poate reduce simptomele.

Este posibil să apară reacții de hipersensibilitate de tip erupție cutanată tranzitorie. În acest caz, tratamentul cu colistimetat de sodiu trebuie întrerupt.

Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența apariției. Categoriile de frecvență folosite sunt definite conform MedDRA astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$) și foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	neurotoxicitate (iritabile, parestezie periorală, și amortirea extremităților, somnolență, tulburări vizuale)
	Cu frecvență necunoscută	ataxie, amețeli
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Cu frecvență necunoscută	Apnee, stop respirator
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Disfuncție renală manifestată prin creșterea creatininei serice/creșterea ureei serice/scăderea clearance-ului la creatinină
	Rare	Insuficiență renală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Cu frecvență necunoscută	urticarie, erupții cutanate tranzitorii
	Foarte frecvent	prurit
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Cu frecvență necunoscută	bloc neuromuscular, slăbiciune musculară.
Tulburări vasculare	Cu frecvență necunoscută	Hiperemie facială
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	durere și iritație la locul de injectare
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	reacții anafilactice, febră medicamentoasă
Tulburări psihice	Cu frecvență necunoscută	Psihoză, confuzie

4.9 Supradozaj

Simptome

Supradozajul poate determina bloc neuromuscular caracterizat prin parestezii, confuzie, slăbiciune, ataxie, nistagmus, tulburări de vorbire, oboseala musculară, apnee și chiar stop respirator. De asemenea poate determina insuficiență renală acută caracterizată prin scăderea producției de urină și creșterea concentrației serice a creatininei și a ureei.

Tratamentul supradozajului

În caz de supradozaj se va întrerupe imediat administrarea colistinei. Nu există un antidot specific. Tratamentul este simptomatic. Se pot avea în vedere și metode de creștere a eliminării colistinei, de exemplu diureza osmotică cu manitol, dializă peritoneală sau hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antiinfecțioase de uz sistemic, polimixine.

Cod ATC: J01XB01.

Colistina este un antibiotic polipeptidic ciclic derivat din *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* și aparține grupului de polimixine. Antibioticele polimixinice sunt substanțe cationice care acționează prin distrugerea membranei celulare, având astfel acțiune bactericidă. Polimixinele sunt selective pentru bacteriile gram-negativ care au o membrană externă hidrofobă.

Rezistența bacteriană este caracterizată prin modificarea grupărilor fosfat ale lipopolizaharidului care se va substitui cu etanolamină sau aminoarabinoză. Bacteriile gram-negativ natural rezistente, cum ar fi *Proteus mirabilis* și *Burkholderia cepacia* prezintă o substituie completă a grupărilor fosfat de către etanolamină sau aminoarabinoză.

Există rezistență încrucișată între colistină și polimixina B.

Pentru specii sensibile, concentrația minimă inhibitorie (MIC) este ≤ 4 mg/l.

Bacteriile pentru care $MIC \geq 8$ mg/l trebuie considerate rezistente.

Bacterii sensibile: Specii de *Acinetobacter*, *Citrobacter*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Bacterii care pot dezvolta rezistență: *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp.

Bacterii natural rezistente: *Brucella* spp., *Burkholderia cepacia* și specii înrudite, *Neisseria* spp., *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Serratia* spp., toate bacteriile anaerobe gram-pozitiv.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția:

Colistina nu se absoarbe de la nivel gastro-intestinal și trebuie administrată parenteral. După administrarea intramusculară a 150 mg colistină, sub formă de colistimetat de sodiu, concentrația serică maximă este atinsă în aproximativ 2 ore, concentrațiile serice menținându-se la niveluri decelabile aproximativ 12 ore.

Distribuția:

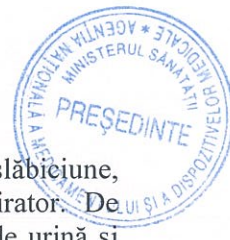
La voluntarii sănătoși administrarea a 150 mg colistina în bolus (aproximativ 2 milioane de unități), concentrația plasmatică maximă de 18 mg/l a fost observat după 10 minute de la injectare. Legarea de proteinele plasmatică este scăzută. Polimixina persistă în ficat, rinichi, creier, inimă și mușchi. Nu realizează concentrații terapeutice în lichidul cefalorahidian și în creier.

Metabolizare

80% din doza administrată se regăsește sub formă neschimbată în urină. Deoarece nu există excreție biliară, se poate considera că medicamentul rămas este inactivat în țesuturi. Mecanismul este necunoscut.

Eliminare:

Principală cale de eliminare după administrarea parenterală este excreția renală.



40% din doza parenterală se regăsește după 8 ore în urină și aproximativ 80% după 24 de ore. Deoarece colistina este în mare măsură excretată în urină, se recomandă reducerea dozelor în cazul insuficienței renale pentru a preveni acumularea.

După administrare intravenoasă la subiecți sănătoși, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,5 ore.



5.3 Date preclinice de siguranță

Datele privind genotoxicitate determinată de colistină sunt limitate.

Nu există date privind carcinogenitatea. Colistina determină aberații cromozomiale pe limfocitele umane, *in vitro*. Acest efect poate fi legat de reducerea indexului mitotic. Studii asupra funcției de reproducere la șobolani și la șoareci nu au indicat proprietăți teratogene. Totuși, colistina administrată intramuscular în doze cuprinse între 4,15 și 9,3 mg/kg pe perioada organogenezei la iepuri determină modificări la nivelul picioarelor (talipes varus) la 2,6 – 2,9% dintre feți. Aceste doze reprezintă de 0,5-1,2 ori doza maximă zilnică recomandată la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu este cazul.

6.2 Incompatibilități

Nu se cunosc.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalaj original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă incoloră, închise cu dop de cauciuc halobutlic, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc flip-off din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă-perfuzabilă.

Cutie cu 50 de flacoane din sticlă incoloră închise cu dop de cauciuc halobutlic, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc flip-off din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă-perfuzabilă.

Cutie cu 100 de flacoane din sticlă incoloră închise cu dop de cauciuc halobutlic, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc flip-off din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă-perfuzabilă.

Cutie cu 150 de flacoane din sticlă incoloră închise cu dop de cauciuc halobutlic, sigilat cu capsă din aluminiu prevăzută cu disc flip-off din polipropilenă, conținând pulbere pentru soluție injectabilă-perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Reconstituirea soluției de Colistină Antibiotice pentru administrare sistemică se realizează în 3-5 ml soluție clorură de sodiu 0,9% sau apă pentru preparate injectabile pentru 1 milion unități colistină. În cazul administrării prin cateter venos în bolus se vor dizolva maxim 1 milion unități în 5 ml solvent. Se recomandă administrarea imediată a soluției reconstituite.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. ANTIBIOTICE S.A.,
Str. Valea Lupului nr.1, 707410 Iași, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

453/2007/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Ianuarie 2007

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2012