

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

Colistimetat de sodiu Accord 1 000 000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 1 milion de unități internaționale (UI), care este echivalent aproximativ cu colistimetat de sodiu 80 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Pulbere liofilizată de culoare albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Colistimetat de sodiu Accord este indicat la adulți, copii și adolescenți, inclusiv la nou-născuți, pentru tratamentul infecțiilor severe cauzate de microorganisme patogene aerobe Gram negativ selecționați la pacienți cu opțiuni de tratament limitate (vezi pct. 4.2, 4.4, 4.8 și 5.1).

Trebuie luate în considerare ghidurile oficiale privind utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza care trebuie administrată și durata tratamentului trebuie să țină seama de gravitatea infecției, precum și de răspunsul clinic. Trebuie respectate indicațiile terapeutice.

Doza este exprimată în unități internaționale (UI) de colistimetat de sodiu (CMS). La sfârșitul acestei secțiuni este inclus un tabel de conversie din CMS exprimată în UI în mg de CMS, precum și în mg de activitate a colistinei bază (CBA).

Doze

Următoarele recomandări cu privire la doze se fac pe baza datelor de farmacocinetică limitate la pacienții în stare critică (vezi pct 4.4).

Adulți și adolescenți

Doza de întreținere este de 9 milioane UI/zi divizată în 2-3 doze.

La pacienții în stare critică, trebuie administrată o doză de încărcare de 9 MUI.

Intervalul de timp cel mai potrivit pentru administrarea primei doze de întreținere nu a fost stabilit.

Modelele experimentale sugerează că pot fi necesare, în anumite cazuri, doze de încărcare și de întreținere de până la 12 MUI la pacienții cu funcție renală normală. Experiența clinică cu astfel de doze este însă extrem de limitată, iar siguranța nu a fost stabilită.

Doza de încărcare se aplică la pacienții cu funcție renală normală și insuficiență renală, inclusiv la pacienți cu terapie de substituție renală.

Insuficiența renală

În insuficiența renală este necesară ajustarea dozei, dar datele farmacocinetice disponibile pentru pacienții cu insuficiență renală sunt foarte limitate.

Următoarele ajustări ale dozelor sunt sugerate ca și model orientativ.

La pacienții cu un clearance de creatinină < 50 ml/min este recomandată reducerea dozelor:
Se recomandă o schemă cu două administrări pe zi.

Clearance al creatininei (ml/min)	Doză zilnică
$< 50-30$	5,5- 7,5 MUI
$<30-10$	4,5- 5,5 MUI
<10	3,5 MUI

MUI = milioane UI

Hemodializă și hemo(dia)filtrare continuă

Colistina pare să fie dializabilă prin hemodializă convențională și hemo(dia)filtrare continuă venovenoză (HFCVV, HDFCVV). Există date extrem de limitate din studiile populaționale de farmacocinetică la un număr foarte mic de pacienți cu terapie de substituție renală. Nu pot fi făcute recomandări ferme cu privire la doză. Ar putea fi luate în considerare următoarele scheme de administrare.

Hemodializă (HD)

Zilele fără HD: 2,25 MUI/zi (2,2-2,3 MUI/zi).

Zilele cu HD: 3 MUI/zi în zilele cu hemodializă, de administrat după ședința de HD.

Se recomandă o schemă cu două administrări pe zi.

HFCVV/HDFCVV

Ca și pacienții cu funcție renală normală. Se recomandă o schemă cu trei administrări pe zi.

Insuficiență hepatică

Nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică. Se recomandă prudență la administrarea colistimetatului de sodiu la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Nu sunt considerate necesare ajustări ale dozelor la pacienții în vârstă cu funcție renală normală.

Copii și adolescenți

Datele care susțin schema de administrare la copii și adolescenți sunt foarte limitate. Atunci când se selectează doza ar trebui să fie luată în considerare maturitatea renală. Doza trebuie să se bazeze pe greutatea corporală.

Copii ≤ 40 kg

75 000-150 000 UI/kg/zi, divizate în 3 doze.

Pentru copii cu o greutate corporală de peste 40 kg, ar trebui luată în considerare schema de administrare recomandată pentru adulți.

Utilizarea unor doze > 150 000 UI/kg/zi a fost raportată la copiii cu fibroză chistică. Nu există date referitoare la utilizarea sau valoarea unei doze de încărcare la copii în stare critică. Nu au fost stabilite recomandări de doze la copiii cu insuficiență renală.

Administrarea intratecală și intracerebroventriculară

Pe baza datelor limitate, următoarele doze sunt recomandate la adulți:

Cale de administrare intracerebroventriculară

125 000 UI/zi

Dozele administrate intratecal nu trebuie să le depășească pe cele recomandate pentru utilizarea intracerebroventriculară.

Nu se poate face nicio recomandare specifică cu privire la doza la copii în ceea ce privește administrarea intratecală și intracerebroventriculară.

Mod de administrare

Colistimetat de sodiu Accord este administrată intravenos sub formă de perfuzie lentă timp de 30 - 60 de minute.

Pacienții cu un dispozitiv de acces venos total implantabil (DAVTI) instalat pot tolera o injecție în bolus de până la 2 milioane de unități în 10 ml, administrată pe parcursul a minimum 5 minute (vezi pct. 6.6).

Colistimetatul de sodiu este hidrolizat rezultând substanța activă colistin în soluție apoasă. Pentru prepararea dozelor, în special în cazul în care sunt necesare mai multe flacoane, reconstituirea dozei necesare trebuie efectuată utilizând tehnici aseptice stricte (vezi pct. 6.6).

Tabel de conversie a dozelor:

În UE, doza de colistimetat de sodiu (CMS) trebuie prescrisă și administrată numai în unități internaționale (UI). Eticheta medicamentului precizează numărul de UI pe flacon.

Din cauza diferitelor exprimări ale dozei în termeni de potență au apărut confuzii și erori de administrare a medicamentului. În SUA și în alte părți ale lumii, doza este exprimată în miligrame de activitate a colistinei bază (mg CBA).

Următorul tabel de conversie este pregătit pentru informații și valorile trebuie considerate numai nominale și aproximative.

Tabel de conversie CMS

Potență		≈ masa CMS (mg)*
UI	≈ 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

* Potență nominală a substanței medicamentoase = 12.500 UI/mg

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, colistină sau la alte polimixine.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie luată în considerare administrarea concomitentă intravenoasă a colistimetatului de sodiu cu un alt antibiotic, ori de câte ori acest lucru este posibil, ținând seama de sensibilitățile rămase ale microorganismului (microorganismelor) patogen(e) în tratament. Pe măsură ce dezvoltarea rezistenței la colistină administrată intravenos a fost raportată în special atunci când este utilizată în monoterapie, trebuie luată în considerare administrarea concomitentă cu alte antibiotice pentru a preveni dezvoltarea rezistenței.

Există date clinice limitate privind eficacitatea și siguranța colistimetatului de sodiu administrat intravenos. Dozele recomandate, la toate subpopulațiile de pacienți, se bazează în egală măsură pe date limitate (clinice și farmacocinetice/farmacodinamice). În special, există date limitate privind siguranța pentru utilizarea de doze mari ($> 6 \text{ MUI/zi}$) și utilizarea unei doze de încărcare, precum și pentru populații speciale (pacienți cu insuficiență renală și la copii și adolescenți). Colistimetatul de sodiu trebuie utilizat numai atunci când alte antibiotice, mai frecvent prescrise, nu sunt eficiente sau nu sunt adecvate.

Monitorizarea funcției renale trebuie efectuată la începutul tratamentului și în mod regulat în timpul tratamentului, la toți pacienții. Doza de colistimetat de sodiu trebuie ajustată în funcție de clearance-ul creatininei (vezi pct 4.2). Pacienții hipovolemici sau cei care primesc alte medicamente potențial nefrotoxice au un risc crescut de nefrotoxicitate determinată de colistină (vezi pct 4.5 și 4.8).

În unele studii, nefrotoxicitatea a fost raportată a fi asociată cu doza cumulată și cu durata tratamentului. Raportul dintre beneficiul determinat de durata prelungită a tratamentului și riscul potențial crescut de toxicitate renală trebuie cântărit cu atenție.

Copii și adolescenți

Se recomandă prudență în cazul administrării colistimetatului de sodiu la sugari cu vârsta $<$ de 1 an, deoarece funcția renală nu este pe deplin matură în această grupă de vârstă. În plus, efectul funcției renale și metabolice imature privind transformarea colistimetatului de sodiu în colistină nu este cunoscut.

În cazul apariției unei reacții alergice, tratamentul cu colistimetat de sodiu trebuie întrerupt și trebuie adoptate măsurile adecvate.

Concentrațiile plasmatice mari de colistimetat de sodiu, care pot fi asociate cu supradozajul sau cu eșecul de a reduce doza la pacienții cu insuficiență renală, au fost raportate că determină efecte neurotoxice, cum sunt parestezii faciale, slăbiciune musculară, vertij, tulburări de vorbire, instabilitate vasomotorie, tulburări de vedere, confuzie, psihoză și apnee. Pacienții la care apar parestezii periorale și la nivelul extremităților, care sunt semne de supradozaj, trebuie monitorizați (vezi pct 4.9).

Colistimetatul de sodiu este cunoscut că reduce eliberarea presinaptică de acetilcolină la nivelul joncțiunii neuro-musculare și trebuie utilizat cu cea mai mare precauție și numai dacă este absolut necesar la pacienții cu miastenia gravis.

Stopul respirator a fost raportat după administrarea intramusculară de colistimetat de sodiu. Insuficiența renală crește posibilitatea apariției apneei și blocajului neuromuscular după administrarea de colistimetat de sodiu.

Colistimetatul de sodiu trebuie utilizat cu precauție extremă la pacienții cu porfirie.

Colita asociată administrării de antibiotice și colita pseudomembranoasă au fost raportate cu aproape toate antibioticele și pot să apară și după administrarea de colistimetat de sodiu. Severitatea acestora

poate varia de la ușoară până la amenințătoare de viață. Este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după administrarea colistimetatului de sodiu (vezi pct 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridium difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Au fost raportate câteva cazuri de sindrom pseudo-Bartter la copii și adulți în urma utilizării intravenoase a colistimetatului de sodiu. Monitorizarea electroliților serici trebuie începută în cazurile suspecte și trebuie implementat un tratament adecvat; cu toate acestea, este posibil ca normalizarea dezechilibrului electrolitic să nu se realizeze fără întreruperea tratamentului cu colistimetat de sodiu.

Colistimetatul de sodiu administrat intravenos nu traversează bariera hematoencefalică într-o măsură relevantă clinic. Administrarea intratecală sau intraventriculară de colistimetat de sodiu în tratamentul meningitei nu a fost investigată sistematic în studii clinice și este susținută numai de raportări de cazuri. Datele în ceea ce privește schema de administrare sunt foarte limitate. Efectul advers cel mai frecvent observat după administrarea CMS a fost meningita aseptică (vezi pct 4.8).

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică este în esență "fără sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Utilizarea concomitentă de colistimetat de sodiu administrat intravenos cu alte medicamente potențial nefrotoxice sau neurotoxice trebuie efectuată cu mare precauție. Administrarea combinată cu medicamente care prezintă toxicitate renală crește riscul de nefrotoxicitate. În cazul în care este necesară o astfel de asociere, trebuie întărită monitorizarea renală. Astfel de medicamente sunt reprezentate în principal de agenții de contrast iodați, antibioticele aminoglicozide, cum ar fi gentamicina, amikacina, netilmicina și tobramicina, compușii organoplatinici, metotrexatul în doze mari, unii agenți antivirali (cum ar fi "ciclovirs", foscarnet), pentamidina, ciclosporina sau tacrolimusul.

Poate exista un risc crescut de nefrotoxicitate dacă se administrează concomitent cu antibiotice cefalosporinice.

Utilizarea concomitentă a colistimetatului de sodiu administrat în alte forme trebuie efectuată cu mare precauție deoarece experiența existentă este mică și există posibilitatea de toxicitate cumulată.

Nu au fost efectuate studii de interacțiune *in vivo*. Mecanismul de conversie a colistimetatului de sodiu în substanța activă, colistină, nu este caracterizat. Mecanismul de clearance al colistinei, inclusiv gestionarea renală, este la fel de necunoscut. Colistimetatul de sodiu sau colistina nu a indus activitatea niciunei enzime P 450 (CYP) testate (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 3A4/5) în studiile efectuate *in vitro* în hepatocitele umane.

Potențialul de interacțiuni medicamentoase trebuie avut în vedere atunci când colistimetatul de sodiu este administrat concomitent cu medicamente cunoscute că inhibă sau induc enzimele care metabolizează medicamente sau cu medicamente care reprezintă un substrat pentru mecanismele de transport renale.

Având în vedere efectele colistinei cu privire la eliberarea de acetilcolină, relaxante musculare non-depolarizante trebuie utilizate cu precauție la pacienții cărora li se administrează colistimetat de sodiu, deoarece efectele acestora ar putea fi prelungite (vezi pct 4.4).

Administrarea concomitentă de colistimetat de sodiu și macrolide, cum sunt azitromicina și claritromicina sau fluorochinolone, cum sunt norfloxacină și ciprofloxacină, trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea simultană a colistimetatului cu anticoagulante orale poate crește efectele sale anticoagulante. Riscul poate varia în funcție de infecția subiacentă, vârsta și starea generală a pacientului, astfel încât contribuția colistimetatului la creșterea INR (raportul internațional normalizat) este dificil de evaluat. INR trebuie monitorizat frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea concomitentă de colistimetat cu anticoagulante orale.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date concludente în ceea ce privește utilizarea de colistimetat de sodiu la femeile gravide. Studii realizate cu o doză unică administrată în timpul sarcinii au arătat că colistimetatul de sodiu traversează bariera placentară și poate exista un risc de toxicitate fetală dacă se administrează doze repetate la pacientele gravide. Studiile la animale sunt insuficiente în ceea ce privește efectul colistimetatului de sodiu asupra reproducerii și dezvoltării (vezi pct. 5.3, Date preclinice de siguranță). Colistimetat de sodiu trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Colistimetatul de sodiu este secretat în laptele matern. Nu se recomandă alăptarea în timpul tratamentului.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind posibilul impact al colistimetatului de sodiu asupra fertilității umane.

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

În timpul administrării parenterale de colistimetat de sodiu, 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

Reacția adversă cel mai frecvent raportată este afectarea funcției renale și mai rar insuficiența renală, în general în urma utilizării unor doze mai mari decât cele recomandate la pacienții cu funcție renală normală sau a nerespectării reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală sau atunci când este utilizat concomitent cu alte antibiotice nefrotoxice. Efectul este, în general, reversibil la întreruperea tratamentului, dar rareori poate fi necesară o intervenție (terapie de substituție renală).

Concentrații serice ridicate de colistimetat de sodiu, care pot fi asociate cu supradozajul sau cu nereducerea dozei la pacienții cu insuficiență renală, au fost raportate efecte neurotoxice, cum ar fi parestezii faciale, slăbiciune musculară, vertij, dificultăți de vorbire, instabilitate vasomotorie, tulburări de vedere, confuzie, psihoză și apnee. Utilizarea concomitentă fie cu relaxante musculare nedepolarizante, fie cu antibiotice cu efecte neurotoxice similare poate duce, de asemenea, la neurotoxicitate. Reducerea dozei de colistimetat de sodiu poate ameliora simptomele.

Este posibil să apară reacții de hipersensibilitate, cum ar fi erupții cutanate și angioedem. În cazul în care apar astfel de reacții, 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. Frecvența reacțiilor adverse este definită ca: 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 $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adverse raportată
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate, cum sunt erupții cutanate tranzitorii și angioedem
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Neurotoxicitate, cum sunt parestezii faciale, bucale și peri-orale, cefalee și slăbiciune musculară
	Cu frecvență necunoscută	Amețeli Ataxie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:	Foarte frecvente	Prurit
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte frecvente	Insuficiență renală manifestată prin creșterea creatininei serice și/sau a ureei și/sau scăderea clearance-ului renal la creatinină
	Rare	Insuficiență renală
Tulburări metabolice și de nutriție	Cu frecvență necunoscută	Sindromul Pseudo-Bartter*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Cu frecvență necunoscută	Reacție la locul de injectare

* Vezi pct. 4.4

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate duce la blocadă neuromusculară care poate duce la slăbiciune musculară, apnee și posibil stop respirator. Supradozajul poate provoca, de asemenea, insuficiență renală acută caracterizată prin scăderea debitului urinar și creșterea concentrațiilor serice de BUN și creatinină.

Nu există un antidot specific, se gestionează prin tratament de susținere. Pot fi încercate măsuri de creștere a ratei de eliminare a colistinei, de exemplu diureza cu manitol, hemodializa prelungită sau dializa peritoneală, dar eficacitatea este necunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibacteriene pentru uz sistemic, alte antibacteriene, polimixine, codul ATC: J01XB01

Mecanism de acțiune

Colistina este un antibiotic de tip polipeptidă ciclică care aparține grupului polimixine, acționează prin deteriorarea membranei celulare și efectele fiziologice rezultate sunt letale pentru bacterii. Polimixinele sunt selective pentru bacterii Gram-negative aerobe, care au o membrană externă hidrofobă.

Rezistență

Bacteriile rezistente sunt caracterizate prin modificarea grupărilor fosfat lipopolizaharidice, care sunt substituite cu etanolamină sau aminoarabinoză. Bacteriile Gram-negative cu rezistență naturală, precum *Proteus mirabilis* și *Burkholderia cepacia*, au prezentat o înlocuire completă a fosfatului de lipide cu etanolamină sau aminoarabinoză.

Este de așteptat apariția rezistenței încrucișate între colistină (polimixina E) și polimixină B. Având în vedere că mecanismul de acțiune al polimixinelor este diferit de cel al altor agenți antibacterieni, nu ar fi de așteptat ca rezistența la colistină și polimixină datorată mecanismului de mai sus să determine și rezistența la alte clase de medicamente.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

S-a raportat că polimixinele au un efect bactericid dependent de concentrație asupra bacteriilor sensibile. fASC/CMI este considerată a fi corelat cu eficacitatea clinică.

Puncte de întrerupere a testelor de sensibilitate

Criteriile de interpretare a CMI (concentrația minimă inhibitoare) pentru testele de sensibilitate au fost stabilite de Comitetul European pentru Teste de Sensibilitate Antimicrobiană (EUCAST) pentru <INN> și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Susceptibilitate

Prevalența rezistenței dobândite poate varia geografic și în timp pentru speciile selectate, iar informațiile locale despre rezistență sunt de dorit, mai ales atunci când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul unui expert atunci când prevalența locală a rezistenței este de așa natură încât utilitatea medicamentului, cel puțin în anumite tipuri de infecți, este discutabilă.

Specii frecvent sensibile
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specii pentru care rezistența dobândită poate fi o problemă
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (cunoscut anterior ca <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Organisme cu rezistență naturală
<i>Burkholderia cepacia</i> și speciile înrudite <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Informațiile asupra farmacocineticii colistimetatului de sodiu (CMS) și colistinei sunt limitate. Există indicii că farmacocinetica la pacienții în stare critică diferă de cea la pacienții cu dereglare fiziologică mai puțin severă și la voluntari sănătoși. Următoarele date sunt bazate pe studii folosind HPLC pentru a determina concentrațiile plasmatice de CMS/colistină.

După perfuzia de colistimetat de sodiu, substanța inactivă este convertită în substanța activă, colistină. Concentrațiile plasmatice maxime de colistină s-a demonstrat că apar cu o întârziere de până la 7 ore după administrarea de colistimetatului de sodiu la pacienții în stare critică.

Distribuție

Volumul de distribuție a colistinei la subiecții sănătoși este scăzut și corespunde aproximativ cu lichidul extracelular (ECF). Volumul de distribuție este semnificativ crescut la subiecții stare critică. Legarea de proteinele plasmatice este moderată și scade la concentrații mai mari. În absența inflamației meningeale, pătrunderea în lichidul cefalorahidian (LCR) este minimă, dar crește în prezența inflamației meningeale.

Atât CMS, cât și colistina prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze relevante clinic.

Eliminare

Se estimează că aproximativ 30% din colistimetatul de sodiu este transformat în colistină la subiecții sănătoși, clearance-ul său este dependent de clearance-ul creatininei și, pe măsură ce funcția renală scade, o porțiune mai mare de CMS este convertit în colistină. La pacienții cu funcție renală foarte slabă (clearance creatinină <30 ml/min), gradul de conversie ar putea fi la crescut până la 60 și 70%. CMS este eliminat în principal de rinichi prin filtrare glomerulară. La subiecții sănătoși, între 60% și 70% din CMS este excretat nemodificat în urină în 24 de ore.

Eliminarea de colistină activă este incomplet caracterizată. Colistina suferă o reabsorbție tubulară renală masivă și poate fi eliminată non-renal sau prezintă o metabolizare renală cu potențial de acumulare renală. Clearance-ul de colistină este scăzut în insuficiența renală, posibil din cauza conversiei crescute de CMS.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a colistinei la subiecții sănătoși și la cei cu fibroză chistică este raportat a fi în jur de 3 ore și respectiv 4 ore, cu un clearance total de aproximativ 3 l/oră. La pacienții în stare critică, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost raportat a fi prelungit la aproximativ 9-18 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele privind potențiala genotoxicitate sunt limitate și lipsesc datele privind carcinogenitatea pentru colistimetat de sodiu. S-a demonstrat că colistimetatul de sodiu induce aberații cromozomiale în limfocitele umane, *in vitro*. Acest efect poate fi legat de o reducere a indicelui mitotic, care a fost, de asemenea, observată.

Studiile de toxicitate asupra reproducerii la șobolani și șoareci nu indică proprietăți teratogene. Cu toate acestea, colistimetatul de sodiu administrat intramuscular în timpul organogenezei la iepuri în doze de 4,15 și 9,3 mg/kg a avut ca rezultat talipes varus la 2,6 și, respectiv, 2,9% dintre fetuși. Aceste doze sunt de 0,5 și 1,2 ori mai mari decât doza maximă zilnică la om. În plus, a apărut o resorbție crescută la 9,3 mg/kg.

Nu există alte date preclinice de siguranță relevante pentru medicul prescriptor care să se adauge la datele de siguranță derivate din expunerea pacienților și deja incluse în alte secțiuni ale RCP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Trebuie evitate perfuziile și injecțiile mixte care implică colistimetat de sodiu

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis:
2 ani.

Soluții reconstituite:

Hidroliza colistimetatului este semnificativ crescută atunci când este reconstituit și diluat sub concentrația critică micelară de aproximativ 80 000 UI pe ml. Soluțiile sub această concentrație trebuie utilizate imediat.

Pentru soluțiile pentru injectare în bolus, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a soluției reconstituite în flaconul original, la o concentrație $\geq 80\,000$ UI/ml, a fost demonstrată pentru 24 de ore la o temperatură cuprinsă între 2 și 8°C.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția situației când deschiderea / reconstituirea/ diluarea exclude riscul de contaminare microbiologică, soluția preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Soluțiile pentru perfuzie, care au fost diluate peste volumul inițial al flaconului și/sau cu o concentrație $< 80\,000$ UI/ml trebuie utilizate imediat.

Pentru soluțiile perfuzabile pentru administrare intratecală și intracerebroventriculară, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea/diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Colistimetat de sodiu Accord 1 000 000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/ perfuzabilă

Colistimetat de sodiu Accord este disponibil într-un flacon din sticlă incoloră de tip I, de capacitate 10 ml, cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri și sigilat cu capsă detașabilă din aluminiu cu disc de culoare roșie.

Ambalaj cu 1 flacon sau 10 flacoane

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Pentru injecție în bolus:

S e reconstituie conținutul flaconului cu cel mult 10 ml apă pentru preparate injectabile sau clorură de sodiu 0,9%.

Pentru perfuzie:

Conținutul flaconului reconstituit poate fi diluat, de obicei cu 50 ml de clorură de sodiu 0,9%.

Dacă se utilizează căile de administrare intratecală și intracerebroventriculară, volumul administrat nu trebuie să depășească 1 ml (concentrație reconstituită 125 000 UI/ml).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

Aspectul soluției după reconstituire trebuie să fie o soluție limpede, incoloră până la galben pal, fără particule vizibile.

Soluțiile sunt indicate pentru o singură utilizare și orice soluție rămasă trebuie eliminată.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15667/2024/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări – Octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2024