

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

Colistimetat Rompharm 1 000 000 UI pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține colistimetat de sodiu 1 000 000 UI.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
Pulberea este albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Colistimetat Rompharm este indicat la adulți și copii, inclusiv la nou-născuți, pentru tratamentul infecțiilor grave cauzate de anumiți agenți patogeni Gram-negativi aerobi 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 ia în considerare severitatea infecției, precum și răspunsul clinic. Trebuie respectate ghidurile 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 cu exprimare în UI în CMS cu exprimare în mg, precum și în mg de activitate a colistin bază (CBA).

Doze

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

Adulți și adolescenți

Doza de întreținere este de 9 000 000 UI/zi divizată în 2-3 doze.

La pacienții în stare critică, trebuie administrată o doză de încărcare de 9 000 000 UI.

Nu a fost stabilit intervalul de timp adecvat până la administrarea primei doze de întreținere.

Modelele experimentale sugerează că pot fi necesare, în anumite cazuri, doze de încărcare și de întreținere de până la 12 000 000 UI la pacienții cu funcție renală normală. Experiența clinică cu aceste 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 pacienții cu terapie de substituție renală.

Insuficiență renală

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

Următoarele ajustări ale dozelor sunt sugerate cu rol de îndrumare.

La pacienții cu un clearance al creatininei < 50 ml/minut este recomandată reducerea dozelor:

Se recomandă o schemă cu două administrări pe zi.

Clearance al creatininei (ml/minut)	Doză zilnică
< 50-30	5 500 000 UI - 7 500 000 UI
< 30-10	4 500 000 UI - 5 500 000 UI
< 10	3 500 000 UI

UI = Unități internaționale

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. Pot fi luate în considerare următoarele scheme de administrare.

Hemodializă (HD)

Zile fără HD: 2 250 000 UI/zi (2 250 000 -2 300 000 UI/zi).

Zilele cu HD: 3 000 000 UI/zi în zilele cu hemodializă, doză administrată după ședința de hemodializă.

Se recomandă două administrări pe zi.

HFCVV/ HDFCVV

Ca și pacienții cu funcție renală normală. Se recomandă 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 vârstnici cu funcție renală normală.

Populația pediatrică

Datele care susțin schema de administrare la populația pediatrică 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 ≤ 40kg:

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

Pentru copii cu o greutate corporală peste 40 kg, pot fi luate în considerare recomandările de dozare utilizate în cazul adulților.

Utilizarea dozelor > 150 000 UI/kg/zi a fost raportată la copii 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 intraventriculară

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

Administrare intraventriculară: 125 000 UI/zi

Dozele administrate pe cale intratecală nu trebuie să le depășească pe cele recomandate administrării pe cale intraventriculară (vezi pct. 6.6).

Nu se pot face recomandări specifice cu privire la doza pentru copii în ceea ce privește administrarea intratecală și intraventriculară.

Mod de administrare

Colistimetat Rompharm este administrat intravenos sub formă de perfuzie lentă timp de 30-60 de minute.

Pacienții cu dispozitiv de acces venos complet implantabil (DAVCI) pot tolera o doză de până la 2 000 000 UI în 10 ml administrată în bolus timp de cel puțin 5 minute (vezi pct. 6.6).

Colistimetatul de sodiu este hidrolizat la colistin în soluție apoasă. Pentru prepararea dozelor, în special în cazul în care sunt necesare mai multe flacoane, reconstituirea dozei necesare trebuie să fie efectuată în condiții aseptice stricte. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

Tabel de conversie a dozelor:

În Uniunea Europeană, doza de colistimetat de sodiu (CMS) trebuie prescrisă și administrată numai în unități internaționale (UI). Eticheta produsului 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 cu titlu informativ, iar valorile trebuie considerate doar 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 colistină, antibiotice din clasa polimixine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie luată în considerare administrarea concomitentă intravenoasă a colistimetatului de sodiu cu un alt medicament antibacterian, ori de câte ori acest lucru este posibil, ținând seama de sensibilitățile rămase ale agentului (agenților) patogen(i) aflați sub tratament. Pe măsură ce dezvoltarea rezistenței la colistin intravenos a fost raportată în special atunci când este utilizată în monoterapie, trebuie luată în

considerare administrarea concomitentă cu alți agenți antibacterieni 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 ($> 6\,000\,000$ UI/zi) și utilizarea unei doze de încărcare, precum și pentru populații speciale (pacienți cu insuficiență renală și la populația pediatrică). 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 periodic 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 cărora li se administrează alte medicamente potențial nefrotoxice au un risc crescut de nefrotoxicitate determinată de colistină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

În unele studii, s-a raportat că nefrotoxicitatea este 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.

Se recomandă prudență în cazul administrării colistimetatului de sodiu la sugari cu vârstă < 1 an, deoarece funcția renală nu este complet matură la 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, precum parestezii faciale, slăbiciune musculară, vertij, tulburări de vorbire, instabilitate vasomotorie, tulburări de vedere, confuzie, psihoză și apnee. Este necesară monitorizarea apariției paresteziei periorale și la nivelul extremităților, simptome specifice ale supradozării (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 doar 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 aproape la toate medicamentele antibacteriene și pot să apară și după administrarea de colistimetat de sodiu. Severitatea acestora poate varia de la ușoară la amenințătoare de viață. Este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care prezintă diaree în timpul sau după utilizarea de colistimetat de sodiu (vezi pct. 4.8). Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului și administrarea unui tratament specific pentru *Clostridioides difficile*. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul.

Colistimetatul de sodiu administrat intravenos nu traversează bariera hematoencefalică într-o manieră 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. Reacția adversă cea mai frecvent observat după administrarea CMS a fost meningita aseptică (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate puține cazuri de sindrom pseudo-Bartter la copii și adulți la administrarea intravenoasă de colistimetat de sodiu. Monitorizarea valorilor electroliților plasmatici trebuie efectuată în cazurile suspectate și trebuie adoptat un tratament adecvat, cu toate acestea, reechilibrarea hidro-electrolitică poate eșua dacă tratamentul cu colistimetat de sodiu nu este întrerupt.

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține 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. A fost raportat că anumite antibiotice, precum aminoglicozidele și alte polimixine, sunt capabile să interfereze cu transmisia nervoasă la nivelul joncțiunii neuromusculare. Acest medicament nu poate fi administrat împreună cu antibiotice aminoglicozide și alte polimixine pe cale parenterală decât sub supraveghere medicală strictă.

Se recomandă precauție la administrarea concomitentă a altor formulări ce conțin colistimetat de sodiu, deoarece experiența este limitată 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, colistin, nu este caracterizat. Este necunoscut mecanismul de clearance al colistinei, inclusiv pe cale renală. Colistimetatul de sodiu sau colistin nu a indus activitatea niciunei enzime P450 (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 Colistimetat Rompharm 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 colistin asupra 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, precum azitromicina și claritromicina sau fluorochinolone, precum norfloxacină și ciprofloxacină, trebuie efectuată cu precauție la pacienții cu miastenia gravis (vezi pct. 4.4).

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 colistimetat 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 colistimetat de sodiu asupra reproducerii și dezvoltării (vezi pct. 5.3). Colistimetat de sodiu se va utiliza în timpul sarcinii doar dacă beneficiul așteptat la mamă depășește riscul potențial la făt.

Alăptarea

Colistimetat de sodiu se excretă în laptele matern. Colistimetat de sodiu se va administra femeilor care alăptează numai atunci când este absolut necesar.

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

Neurotoxicitatea, caracterizată prin amețeli, confuzie sau tulburări de vedere a fost raportată după administrarea parenterală de colistimetat de sodiu (vezi pct. 4.4). Dacă apar aceste reacții, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Probabilitatea apariției evenimentelor adverse poate fi legată de vârsta, funcția renală și starea pacientului.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în timpul utilizării sistemice:

Tulburări ale sistemului imunitar:

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate și febră medicamentoasă. Dacă acestea apar, tratamentul trebuie întrerupt.

Poate apărea iritație locală la locul injectării.

Tulburări ale sistemului nervos:

Neurotoxicitatea poate fi asociată cu supradozaj, eșecul reducerii dozei la pacienții cu insuficiență renală și utilizarea concomitentă a medicamentelor blocante neuromusculare sau a altor medicamente cu efecte neurologice similare. Reducerea dozei poate ameliora simptomele. Efectele pot include apnee, tulburări senzoriale tranzitorii (cum ar fi parestezia facială și vertij) și, rareori, instabilitatea vasomotorie, tulburări de vorbire, tulburări de vedere, confuzie sau psihoză.

La pacienții cu fibroză chistică, evenimentele neurologice au fost raportate până la 27% dintre pacienți. Acestea sunt în general ușoare și se remit în timpul sau la scurt timp după tratament.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Sindromul Pseudo-Bartter a fost raportat după administrarea intravenoasă de colistimetat de sodiu cu frecvență necunoscută (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare:

Au fost raportate reacții adverse asupra funcției renale, de obicei după utilizarea unor doze mai mari decât cele recomandate la pacienții cu funcție renală normală, sau nereducerea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau în timpul utilizării concomitente a altor medicamente nefrotoxice. Efectele sunt de obicei reversibile la întreruperea tratamentului.

La pacienții cu fibroză chistică tratați în limitele de doză recomandate, nefrotoxicitatea pare a fi rară (mai puțin de 1%). La pacienții gravi spitalizați, fără fibroză chistică, semne de nefrotoxicitate au fost raportate la aproximativ 20% dintre pacienți.

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

Agencia 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

Simptome

Supradozajul poate determina bloc neuromuscular poate duce la 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.

Tratament

Nu există un antidot specific. Tratamentul este simptomatic. Se pot lua în considerare metode de creștere a eliminării colistinei de exemplu creșterea diurezei cu manitol, hemodializa prelungită sau dializa peritoneală, dar eficacitatea nu este cunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

Colistin este un agent antibacterian de tip polipeptidă ciclică care aparține grupului polimixine. Polimixinele acționează prin deteriorarea membranei celulare și efectele fiziologice rezultate sunt letale pentru bacterii. Polimixinele sunt selective pentru bacterii Gram-negativе аerobe, care au o membrană externă hidrofobă.

Rezistență

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

Este de așteptat apariția rezistenței încrucișate între colistin (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 colistin și polimixină datorată mecanismului de mai sus să determine și rezistența la alte clase de medicamente.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie

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

Valori critice pentru stabilirea sensibilității

Criteriile de interpretare a CMI (concentrația minimă inhibitorie) pentru testarea sensibilității au fost stabilite de Comitetul European pentru Testarea Sensibilității la Antimicrobiene (EUCAST) pentru colistimetat de sodiu și sunt enumerate aici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Sensibilitate

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 infecții, 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> and related species. <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Informațiile asupra farmacocineticii colistimetatului de sodiu (CMS) și colistinului sunt limitate. Există indici că farmacocinetica la pacienții critici diferă de cea la pacienții cu tulburări fiziologice mai puțin severe și de cea la voluntarii sănătoși. Următoarele date sunt bazate pe studii folosind HPLC pentru a determina concentrațiile plasmatice de CMS/colistin.

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

Absorbție

Absorbția din tractul gastro-intestinal nu are loc într-o măsură apreciabilă la indivizii sănătoși.

Distribuție

Volumul de distribuție a colistinei la subiecții sănătoși este scăzut și corespunde aproximativ lichidului extracelular (LEC). Volumul de distribuție este semnificativ crescut la subiecții în 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 colistinul prezintă o farmacocinetică liniară în intervalul de doze relevant clinic.

Eliminare

Se estimează că aproximativ 30% din colistimetat de sodiu este transformat în colistin 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 colistin. La pacienții cu funcție renală foarte slabă (clearance creatinină < 30 ml/minut), gradul de conversie ar putea fi de până la 60 până la 70%. CMS este eliminat predominant 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 eliminat non-renal sau prezintă o metabolizare renală cu potențial de acumulare renală. Clearance-ul de colistin este scăzut în insuficiența renală, posibil din cauza conversiei crescute de CMS.

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele privind potențiala genotoxicitate sunt limitate, și datele privind carcinogenitatea determinată de colistimetat sodiu lipsesc. S-a demonstrat că colistimetat de sodiu determină aberații cromozomiale în 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 Totuși, colistimetat de sodiu administrat intramuscular în doze de 4,5 și 9,3 mg/kg pe perioada organogenezei la iepuri determină modificări la nivelul picioarelor (talipes varus) la 2,6 și, respectiv, 2,9% dintre feți. Aceste doze sunt de 0,5 și 1,2 ori doza zilnică maximă la om. În plus, au determinat o resorbție crescută la 9,3 mg/kg.

Nu există alte date preclinice de siguranță relevante pentru medicul prescriptor suplimentare față de 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

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschiderea flaconului:

3 ani.

Soluție reconstituită în flacon care conține pulbere cu 10 ml de soluție compatibilă:

Stabilitatea fizică și chimică a soluției reconstituite, au fost demonstrate pentru 24 de ore la 2°C-8°C atunci când este reconstituită cu cel mult 10 ml apă pentru preparate injectabile sau soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Soluție diluată:

Soluțiile reconstituite și diluate peste volumul original al flaconului trebuie utilizate imediat (vezi pct. 6.6).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/reconstituire/diluare exclude riscurile de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de depozitare în timpul utilizării după reconstituire/diluare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condiții de depozitare după reconstituirea/diluarea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulberea sterilă pentru soluție injectabilă/perfuzabilă care conține 1 000 000 UI colistimetat de sodiu este ambalată în flacon din sticlă incoloră de tip I închis cu un dop din cauciuc bromobutilic și sigilat cu o capsă din aluminiu, prevăzut cu un disc din plastic de culoarea albă.

Mărimi de ambalaj:

- 1 flacon cu medicament însoțit de prospect în cutie de carton;
- 10 flacoane cu medicament (2 suporturi din PVC sau 2 suporturi din PVC acoperite cu folie din PET/PE sau 2 suporturi din PVC acoperite cu folie din Al, conținând câte 5 flacoane fiecare) însoțite de prospect în cutie de carton.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Recomandări generale

Pentru utilizare unică. Soluția rămasă neutilizată se va arunca.

Acest medicament trebuie reconstituit în condiții aseptice pentru a obține o soluție clară și incoloră. În timpul reconstituirii, agitați ușor pentru a evita formarea spumei.

Soluția trebuie inspectată vizual pentru particule și decolorare înainte de administrare. Soluția se va utiliza dacă este clară și fără particule.

Pentru administrarea în bolus:

Acest medicament trebuie reconstituit cu cel mult 10 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% sau apă pentru preparate injectabile (apă PPI). În timpul reconstituirii, agitați ușor pentru a evita formarea spumei.

Pentru administrarea în perfuzie:

Conținutul flaconului reconstituit poate fi diluat în continuare, de obicei cu 50 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru administrare în perfuzie timp de 30 până la 60 de minute.

Hidroliza colistimetatului este îmbunătățită atunci când este reconstituit și diluat sub concentrația sa critică micelară, care este de aproximativ 80 000 UI per ml. Soluțiile perfuzabile care au fost diluate peste volumul inițial al flaconului și/sau cu o concentrație < 80 000 UI/ml, trebuie utilizate imediat.

Administrare intratecală și intraventriculară:

Acest medicament trebuie reconstituit în condiții aseptice. Volumul administrat nu trebuie să depășească 1 ml (concentrația soluției reconstituite este de 125 000 UI/ml). Pentru soluțiile destinate administrării intratecale și intracerebrovasculare, medicamentul trebuie reconstituit și utilizat imediat.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr.1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16224/2025/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2025