

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Colistin Zentiva[®], 2000000 i.j., prašak za rastvor za raspršivanje

INN: kolistimetat-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 2000000 i.j. kolistimetat-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za raspršivanje.

Beo prašak.

Izgled rekonstituisanog rastvora: bistar rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Colistin Zentiva primenjen inhalacijom je indikovano za lečenje hronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod odraslih pacijenata i dece sa cističnom fibrozom (videti odeljak 5.1).

Prilikom određivanja terapije treba uzeti u obzir zvanične preporuke za racionalno korišćenje antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučuje se da se kolistimetat-natrijum prvi put primeni pod nadzorom lekara koji ima odgovarajuće iskustvo u primeni ovog leka.

Doziranje

Doza se određuje na osnovu ozbiljnosti stanja i kliničkog odgovora.

Preporučeni raspon doza:

Primena putem inhalacije

Odrasli, adolescenti i deca ≥ 2 godine

1-2 miliona internacionalnih jedinica (i.j.) dva do tri puta dnevno (maksimalno 6 miliona i.j. dnevno)

Deca < 2 godine

0,5-1 milion i.j. dva puta dnevno (maksimalno 2 miliona i.j. dnevno)

Potrebno je pridržavati se zvaničnih kliničkih smernica o režimima doziranja, uključujući trajanje terapije, učestalost i istovremenu primenu drugih antibakterijskih lekova.

Stariji pacijenti

Smatra se da nije neophodno prilagođavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Smatra se da nije neophodno prilagođavanje doze, ali se svakako savetuje oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Smatra se da nije neophodno prilagođavanje doze.

Način primene

Za inhalacionu primenu.

Kolistimetat-natrijum u vodenom rastvoru hidrolizuje u aktivnu supstancu kolistin. Rekonstituisani rastvor treba da bude bistar. Za posebne mere opreza pri odlaganju i rukovanju rekonstituisanim rastvorima, videti odeljak 6.6.

U slučaju istovremene primene drugih oblika lečenja, potrebno ih je sprovoditi redosledom preporučenim od strane lekara.

Tabela za konverziju doze:

U Evropskoj uniji se doza kolistimetat-natrijuma (CMS) mora propisivati i primenjivati isključivo izražena u internacionalnim jedinicama (i.j.). Na pakovanju leka navodi se broj i.j. po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze dešavale su se zabune i medicinske greške. U SAD-u i drugim delovima sveta doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Sledeća tabela za konverziju služi samo informativno, pa se navedene vrednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

Tabela konverzije CMS-a

Jačina		≈ masa CMS-a (mg)*
i.j.	≈ 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 jačina aktivne supstance = 12 500 i.j./mg

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na kolistimetat-natrijum (kolistin) ili na polimiksin B.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada god je to moguće, potrebno je razmotriti primenu intravenskog kolistimetat-natrijuma istovremeno sa drugim antibakterijskim lekom, uzimajući u obzir preostalu osetljivost patogena koji se leči. Budući da je prijavljen razvoj rezistencije na intravenski primenjen kolistin, naročito ukoliko se primenjuje kao monoterapija, istovremenu primenu sa drugim antibakterijskim lekom potrebno je razmotriti u cilju sprečavanja razvoja rezistencije.

Klinički podaci o efikasnosti i bezbednosti intravenski primenjenog kolistimetat-natrijuma su ograničeni.

Preporučene doze u svim subpopulacijama se takođe baziraju na ograničenim podacima (kliničkim i farmakokinetičkim/farmakodinamskim podacima). Naročito su ograničeni podaci o bezbednosti primene velikih doza (> 6 miliona i.j./dan) i primene udarne doze, kao i kod posebnih populacija (pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega i pedijatrijska populacija). Kolistimetat-natrijum je potrebno primenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu efikasni ili odgovarajući.

Potrebno je praćenje funkcije bubrega na početku lečenja i redovno za vreme trajanja terapije kod svih pacijenata. Dozu kolistimetat-natrijuma je potrebno prilagoditi u skladu sa klirensom kreatinina (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa hipovolemijom ili pacijenata koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (videti odeljke 4.5 i 4.8).

U nekim ispitivanjima je prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem lečenja. Korist dugotrajnog lečenja je potrebno proceniti u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Savetuje se oprez kada se kolistimetat-natrijum primenjuje kod odojčadi mlađe od 1 godine jer u toj starosnoj dobi funkcija bubrega još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat uticaj nezrele bubrežne i metaboličke funkcije na konverziju kolistimetat-natrijuma u kolistin.

U slučaju alergijske reakcije, mora se obustaviti lečenje kolistimetat-natrijumom i sprovesti odgovarajuće mere.

Prijavljeno je da velike koncentracije kolistimetat-natrijuma u serumu, koje bi mogle biti povezane sa predoziranjem ili izostankom smanjenja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, dovode do neurotoksičnih dejstava kao što su parestezija lica, mišićna slabost, vrtoglavica, nerazgovetan govor, vazomotorna nestabilnost, poremećaj vida, konfuzija, psihoza i apneja. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja (videti odeljak 4.9).

Poznato je da kolistimetat-natrijum smanjuje presinaptičko oslobađanje acetilholina na neuromišićnoj sinapsi, zbog čega se kod pacijenata sa miastenijom gravis mora primenjivati uz najveći oprez i samo ako je to neophodno.

Nakon intramuskularne primene kolistimetat-natrijuma prijavljen je respiratorni arrest. Oštećenje funkcije bubrega povećava mogućnost pojave apneje i neuromuskularne blokade nakon primene kolistimetat-natrijuma.

Kolistimetat-natrijum se mora primenjivati uz poseban oprez kod pacijenata sa porfirijom.

Kod gotovo svih antibakterijskih lekova prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani sa primenom antibiotika pa se mogu javiti i kod primene kolistimetat-natrijuma. Njihova ozbiljnost se može kretati u rasponu od blage do opasne po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se tokom ili nakon primene kolistimetat-natrijuma pojavi dijareja (videti odeljak 4.8). Potrebno je razmotriti prekid lečenja i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intravenski primenjen kolistimetat-natrijum ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj meri. Intratekalna ili intraventrikularna primena kolistimetat-natrijuma u lečenju meningitisa nije sistematski istražena u kliničkim ispitivanjima i podržavaju je samo prikazi slučajeva. Podaci koji podržavaju doziranje su vrlo ograničeni. Najčešće primećena neželjena reakcija tokom primene kolistimetat-natrijuma je aseptični meningitis (videti odeljak 4.8).

Prilikom inhalacije antibiotika može doći do bronhospazma. Ovo se može sprečiti ili lečiti sa odgovarajućom primenom beta2-agonista. Ako bronhospazam postane problematičan, potrebno je prekinuti lečenje.

Prijavljeno je nekoliko slučajeva pseudo-Bartter sindroma kod dece i odraslih prilikom intravenske primene kolistimetat-natrijuma. Potrebno je započeti praćenje koncentracije elektrolita u serumu kod pojedinih pacijenata i primeniti odgovarajuću terapiju. Međutim, postizanje normalnih koncentracija elektrolita možda neće biti postignut bez prekida terapije kolistimetat-natrijumom.

Natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, tj. suštinski je „bez natrijuma”.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba biti oprezan kod istovremene primene sa drugim formulacijama kolistimetat-natrijuma jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Mehanizam konverzije kolistimetat-natrijuma u aktivnu supstancu kolistin nije okarakterisan. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, takođe je nepoznat. Ni kolistimetat-natrijuma ni kolistin u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nisu indukovali aktivnost nijednog ispitanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se lek Colistin Zentiva primenjuje istovremeno sa drugim lekovima za koje se zna da inhibišu ili indukuju enzime koji metabolišu lekove ili lekovima koji su poznati supstrati mehanizma bubrežnih nosača, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije između tih lekova.

Zbog dejstva kolistimetat-natrijuma na otpuštanje acetilholina, nedepolarizujući mišićni relaksansi se moraju primenjivati uz veliki oprez kod pacijenata koji primaju Colistin Zentiva, jer bi njihovi efekti mogli da budu produženi (videti odeljak 4.4).

Kod istovremene primene kolistimetat-natrijuma sa makrolidima kao što su azitromicin i klaritromicin ili sa fluorohinolonom kao što su norfloksacin i ciprofloksacin, potreban je oprez kod pacijenata sa miastenijom gravis (videti odeljak 4.4).

Treba izbegavati istovremenu primenu kolistimetat-natrijuma sa drugim lekovima koji imaju neurotoksični i/ili nefrotoksični potencijal. Ovo uključuje aminoglikozidne antibiotike kao što su gentamicin, amikacin, netilmicin i tobramicin. Povećan je rizik od nefrotoksičnosti kod istovremene primene sa cefalosporinima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni kolistimetat-natrijuma kod trudnica. Studije primene pojedinačne doze kod trudnica pokazuju da kolistimetat-natrijum prolazi placentu i može postojati rizik od toksičnosti po fetus ako se trudnicama ponovi doziranje. Studije na životinjama su nedovoljne u pogledu dejstva kolistimetat-natrijuma na reprodukciju i razvoj (videti odeljak 5.3). Kolistimetat-natrijum treba primenjivati u trudnoći samo ako korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Kolistimetat-natrijum se izlučuje u majčino mleko. Kolistimetat-natrijum treba primenjivati kod dojilja samo kada za to postoji jasna potreba.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom terapije lekom Colistin Zentiva mogu se javiti simptomi neurotoksičnosti leka kao što su vrtoglavica, konfuzija i poremećaj vida. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i da ne rukuju mašinama ukoliko se ovi simptomi pojave.

4.8. Neželjena dejstva

Sistemska primena

Verovatnoća pojave neželjenih događaja može biti povezana sa godinama starosti pacijenta, funkcijom bubrega i opštim stanjem pacijenta.

Neurotoksičnost može biti povezana sa predoziranjem, nesmanjivanjem doze kod pacijenata sa insuficijencijom bubrega i istovremenom primenom drugih lekova koji vrše neuromuskularnu blokadu ili koji ispoljavaju slično neurološko dejstvo. Smanjenje doze može ublažiti simptome neurotoksičnosti. Neurotoksična dejstva mogu uključivati apneju, prolazni senzorni poremećaj (kao što su parestezija lica i nesvestica) i retko vazomotornu nestabilnost, nerazgovetan govor, poremećaj vida, konfuziju i psihozu.

Prijavljena su neželjena dejstva na funkciju bubrega, koja se obično javljaju nakon primene većih doza nego što je preporučeno kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, nesmanjivanjem doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega ili pri istovremenoj primeni drugih lekova koji ispoljavaju nefrotoksično dejstvo. Ova dejstva su obično reverzibilna i nestaju nakon prekida terapije.

Kod pacijenata sa cističnom fibrozom koji su lečeni preporučenim dozama a, nefrotoksičnost se retko javlja (manje od 1% pacijenata). Kod teško obolelih hospitalizovanih pacijenata, ali bez cistične fibroze, znaci nefrotoksičnosti su se ispoljili kod približno 20% pacijenata.

Kod pacijenata sa cističnom fibrozom neurološki događaji su prijavljeni kod do 27% pacijenata. Oni su uglavnom blagi i povlače se tokom ili ubrzo nakon prestanka terapije.

Prijavljene su reakcije preosetljivosti koje uključuju osip na koži i groznicu. Ukoliko se ove reakcije pojave, treba prekinuti terapiju ovim lekom.

Može se pojaviti i lokalna iritacija na mestu primene leka.

Nakon intravenske primene kolistimetat-natrijuma prijavljeno je nekoliko slučajeva pseudo-Bartter sindroma sa poznatom učestalošću (videti odeljak 4.4).

Inhalaciona primena

Najčešća neželjena dejstva nakon inhalacije kolistimetat-natrijuma su kašljanje i bronhospazam.

Zabeleženi su bol u grlu i u ustima, koji mogu biti povezani s infekcijom *Candida albicans* ili preosetljivost. Kožni osip takođe može ukazati na preosetljivost, a ako se pojavi, treba prekinuti lečenje.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može uzrokovati neuromuskularnu blokadu koja može dovesti do mišićne slabosti, apneje i mogućeg respiratornog aresta. Predoziranje može takođe uzrokovati akutnu insuficijenciju bubrega, za koju je karakteristično smanjeno lučenje urina i povećanje koncentracija azota u serumu iz uree i kreatinina.

Ne postoji specifični antidot. Predoziranje se tretira suportivnom terapijom. Može se probati sa merama koje povećavaju stepen eliminacije kolistimetat-natrijuma, kao što su npr. diureza manitolom, produžena hemodijaliza ili peritonealna dijaliza, ali njihova efikasnost nije poznata.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemska primenu; polimiksini.

ATC šifra: J01XB01

Mehanizam dejstva

Kolistin je ciklični polipeptidni antibiotik koji pripada grupi polimiksina. Polimiksini deluju tako što oštećuju ćelijske membrane, a rezultati tog fiziološkog efekta su smrtonosni za bakteriju. Polimiksini selektivno deluju na aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu spoljašnju membranu.

Rezistencija

Rezistencija bakterija se karakteriše modifikacijom fosfatne grupe na lipopolisaharidu koji se supstituiše sa etanolaminom ili aminoarabinozom. Prirodno rezistentne Gram-negativne bakterije kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia* pokazuju kompletnu supstituciju njihovog lipidnog fosfata sa etanolaminom ili aminoarabinozom.

Može se očekivati unakrsna rezistencija između kolistina (polimiksin E) i polimiksina B. Obzirom da se mehanizam dejstva polimiksina razlikuje od ostalih antibakterijskih lekova, rezistencija na kolistin i polimiksin napred navedenim mehanizmom se ne očekuje kao rezultat rezistencije na druge grupe antibiotika.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Za polimiksine je poznato da imaju baktericidno dejstvo na osetljive bakterije koje zavisi od koncentracije. Smatra se da je fAUC/MIC u korelaciji sa kliničkom efikasnošću.

Granične vrednosti prema EUCAST-u

	Osetljiv (S)	Rezistentan (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S≤4	R>4 mg/L

^a Granične vrednosti se odnose na dozu od 2-3 MIU x 3. Može biti potrebna udarna doza (9 MIU).

Osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i tokom vremena za izabranu vrstu i poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, naročito kada je u pitanju lečenje teških infekcija. Po potrebi, tražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je efikasnost primene agensa kod nekih tipova infekcija pod znakom pitanja.

Uobičajeno osetljive vrste
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (ranije <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inherentno rezistentni organizmi
<i>Burkholderia cepacia</i> i slične vrste Vrste roda <i>Proteus</i> Vrste roda <i>Providencia</i> Vrste roda <i>Serratia</i>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Informacije o farmakokinetici kolistimetat-natrijuma i kolistina su ograničene. Postoje naznake da se farmakokinetika kod kritičnih pacijenata razlikuje od one kod pacijenata sa manje teškim fiziološkim poremećajima kao i one kod zdravih dobrovoljaca. Sledeći podaci se zasnivaju na ispitivanjima u kojima su se koncentracije kolistimetat-natrijuma/kolistina u plazmi određivale HPCL metodom (engl. *high performance liquid chromatography*).

Nakon infuzije kolistimetat-natrijuma neaktivan oblik se pretvara u aktivan kolistin. Pokazalo se da se maksimalne koncentracije kolistina u plazmi mogu dostići i do 7 sati nakon primene kolistimetat-natrijuma kod kritičnih pacijenata.

Kod zdravih osoba nema resorpcije iz gastrointestinalnog trakta.

Kada se primenjuje nebulizacijom, uočena je promenljiva resorpcija koja može zavisiti od veličine čestica aerosola, sastava za raspršivanje i stanja pluća. Ispitivanje na zdravim dobrovoljcima i kod pacijenata sa različitim infekcijama su pokazale koncentracije u serumu od nula do potencijalno terapijskih koncentracija od 4 mg/l ili više. Zbog toga treba uvek imati na umu mogućnost sistemske resorpcije kod lečenja pacijenata inhalacijom.

Distribucija

Volumen distribucije kolistina kod zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara ekstracelularnoj tečnosti. Volumen distribucije značajno je povećan kod kritičnih pacijenata. Vezivanje za proteine je umereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema zapaljenja moždanih ovojnica, prolazak u cerebrospinalnu tečnost je minimalan, ali se u slučaju zapaljenja moždanih ovojnica povećava. Kolistimetat-natrijum i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

Eliminacija

Procenjuje se da se kod zdravih ispitanika približno 30% kolistimetat-natrijuma konvertuje u kolistin; njegov klirens zavisi od klirensa kreatinina, a kako se funkcija bubrega smanjuje, veći deo kolistimetat-natrijuma se konvertuje u kolistin. Kod pacijenata sa vrlo slabom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) obim konverzije može dostići čak 60 do 70%. Kolistimetat-natrijum se pretežno eliminiše preko bubrega glomerularnom filtracijom. Kod zdravih ispitanika, 60% do 70% kolistimetat-natrijuma se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku tokom 24 sata.

Eliminacija aktivnog kolistina nije u potpunosti okarakterisana. Kolistin se u velikoj meri reapsorbuje u bubrežnim tubulima pa se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrezima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja funkcije bubrega, što može biti posledica povećane konverzije kolistimetat-natrijuma.

Prijavljeno je da poluvreme eliminacije kolistina kod zdravih ispitanika iznosi približno 3 sata, a kod pacijenata sa cističnom fibrozom približno 4 sata, uz ukupan klirens od približno 3 l/sat. Prijavljeno je i da se kod kritičnih pacijenata poluvreme eliminacije produžava na približno 9-18 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci o potencijalnoj genotoksičnosti su ograničeni, a podaci o karcinogenosti kolistimetat-natrijuma nisu poznati.

Pokazano je da kolistimetat-natrijum indukuje hromozomske aberacije kod humanih limfocita, *in vitro*. Takođe je primećeno da ovaj efekat može biti povezan sa smanjenjem mitotičkog indeksa.

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i miševima ne ukazuju na teratogene efekte. Međutim kolistimetat-natrijum koji je davan zečevima intramuskularno tokom organogeneze u dozi od 4,15 i 9,3 mg/kg rezultirao je *talipes varus*-om (deformacije stopala fetusa) kod 2,6 odnosno 2,9% fetusa. Ove doze iznose 0,5 i 1,2 puta maksimalne dnevne doze kod ljudi. Uz to, povećana resorpcija se javila pri dozi od 9,3 mg/kg.

Nema drugih pretkliničkih podataka o bezbednosti od značaja koji bi bili dodatak podacima o bezbednosti, dobijenih od pacijenata, koji su bili izloženi kolistimetat-natrijumu i koji već nisu navedeni u ovom Sažetku karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rekonstituisani rastvor za raspršivanje:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 24 sata na 2-8 °C. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi 2 – 8 °C, osim ako se rastvaranje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bezbojna, providna bočica (10 ml) od stakla (tip I) zatvorena silikonizovanim hlorbutil gumenim čepom, sive boje (20 mm) i Al prstenom sa ljubičastim poklopcem od polipropilena (flip-off).

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Rekonstituišite sadržaj bočice ili s vodom za injekcije da bi dobili hipotoničan rastvor ili s mešavinom vode za injekcije i 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida u odnosu 50:50 da bi dobili izotoničan rastvor ili s 0,9%-tnim rastvorom natrijum-hlorida da bi dobili hipertoničan rastvor. Volumen rekonstitucije trebao bi biti u skladu s uputstvima za korišćenje nebulizatora, i obično ne prelazi 4 ml.

Sadržaj nebulizatora može se ventilirati u prostor ili se može postaviti filter. Nebulizaciju treba sprovoditi u dobro provetреноj prostoriji. Tokom rekonstitucije, nežno vrtite kako biste izbegli stvaranje pene. Nakon rekonstitucije, rastvor treba da bude bistar. Rastvori su samo za jednokratnu upotrebu i sav neiskorišćeni rastvor treba baciti

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O.

Milentija Popovića 5V, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

002307418 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 09.10.2020.

Datum obnove dozvole: 27.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj 002048293 2026 59010 003 000 515 052 04 001 od 08.05.2026.