

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Colixin 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Colixin 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1.000.000 internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija (što odgovara otprilike 80 mg kolistimetatnatrija).

Jedna bočica sadrži 2.000.000 internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija (što odgovara otprilike 160 mg kolistimetatnatrija).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju.

Bijeli ili gotovo bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Colixin je indiciran za liječenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih odabranim aerobnim Gram-negativnim patogenima u odraslih osoba i djece, uključujući novorođenčad, kod kojih su mogućnosti liječenja ograničene (vidjeti dijelove 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Pri određivanju doze i trajanja liječenja potrebno je uzeti u obzir težinu infekcije i klinički odgovor. Potrebno je pridržavati se smjernica za liječenje.

Doza se izražava u internacionalnim jedinicama (engl. *international units*, IU) kolistimetatnatrija (KMN). Na kraju ovoga dijela nalazi se i tablica za konverziju doze KMN-a izražene u IU u mg KMN-a, kao i u mg aktivnosti kolistinske baze (engl. *colistin base activity*, CBA).

#### Doziranje

Sljedeće preporuke za doziranje temelje se na ograničenim populacijskim farmakokinetičkim podacima prikupljenima u kritičnih bolesnika (vidjeti dio 4.4):

#### *Odrasli i adolescenti*

Doza održavanja od 9 milijuna IU/dan podijeljena na 2-3 zasebne doze.

U kritičnih bolesnika potrebno je primijeniti udarnu dozu od 9 milijuna IU.

Nije ustanovljen najprikladniji vremenski interval do prve doze održavanja.

Modeliranje pokazuje da bi u nekim slučajevima bolesnicima s dobrom bubrežnom funkcijom mogle biti potrebne udarna doza i doza održavanja i do 12 milijuna IU. Međutim, kliničko iskustvo s primjenom takvih doza je vrlo ograničeno, te sigurnost nije ustanovljena.

Udarna doza vrijedi za bolesnike s normalnom i one s oštećenom bubrežnom funkcijom, uključujući bolesnike koji primaju nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije.

#### *Oštećenje bubrežne funkcije*

U bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije potrebno je prilagoditi dozu, ali su dostupni farmakokinetički podaci o primjeni u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije vrlo ograničeni.

Sljedeće prilagodbe doze predlažu se kao smjernica.

Preporučuje se smanjiti dozu u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min:

Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

<b>Klirens kreatinina (ml/min)</b>	<b>Dnevna doza</b>
< 50-30	5,5-7,5 milijuna IU
<30-10	4,5-5,5 milijuna IU
<10	3,5 milijuna IU

#### Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Čini se da se kolistin može dijalizirati standardnom hemodijalizom i kontinuiranom venovenskom hemo(dija)filtracijom (engl. *continuous venovenous haemo(dia)filtration*, CVVHF, CVVHDF). Dostupni su vrlo ograničeni podaci iz populacijskih farmakokinetičkih ispitivanja prikupljeni u vrlo malog broja bolesnika koji su primali nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije. Ne mogu se dati definitivne preporuke za doziranje. Mogu se razmotriti sljedeći režimi.

#### Hemodijaliza

Dani bez hemodijalize: 2,25 milijuna IU/dan (2,2-2,3 milijuna IU/dan).

Dani hemodijalize: doza od 3 milijuna IU/dan na dane kada se provodi hemodijaliza, koja se primjenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

#### CVVHF/ CVVHDF

Jednako kao i u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se doziranje triput na dan.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nema podataka o primjeni u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u tih bolesnika.

#### *Starije osobe*

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

### *Pedijatrijska populacija*

Podaci koji podupiru režim doziranja u pedijatrijskih bolesnika vrlo su ograničeni. Pri odabiru doze potrebno je uzeti u obzir zrelost bubrega. Doza se mora temeljiti na tjelesnoj težini bez masnog tkiva.

Djeca tjelesne težine  $\leq 40$ kg

Doza od 75 000-150 000 IU/kg/dan podijeljena na 3 zasebne doze.

U djece tjelesne težine veće od 40 kg potrebno je razmotriti primjenu preporuka za doziranje u odraslih.

U djece s cističnom fibrozom prijavljena je primjena doza od  $>150\ 000$  IU/kg/dan.

Nema podataka o primjeni ni visini udarne doze u kritično bolesne djece.

Nisu uspostavljene preporuke za doziranje u djece s oštećenjem bubrežne funkcije.

### *Intratekalna i intracerebroventrikularna primjena*

Na temelju ograničenih podataka, u odraslih se bolesnika preporučuju sljedeće doze:

Intracerebroventrikularni put

125 000 IU/dan

Intratekalno primijenjene doze ne smiju biti veće od onih preporučenih za intracerebroventrikularnu primjenu.

Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje kod intratekalne i intracerebroventrikularne primjene u djece.

### Način primjene

Colixin se primjenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30-60 minuta.

Količina koja se primjenjuje intratekalnim ili intracerebroventrikularnim putem ne smije biti veća od 1 mL

Pacijenti koji imaju potpuno implatibilni venski kateter (eng. Totally Implantable Venous Access Device - TIVAD) mogli bi podnijeti primjenu bolus injekcije od 2 milijuna jedinica u 10 ml, primijenjenu tijekom najmanje 5 minuta (vidjeti dio 6.6).

Kolistimetatnatrij se u vodenoj otopini hidrolizira u djelatnu tvar kolistin. Prilikom pripreme doze, osobito kada je potrebno kombinirati veći broj bočica, rekonstitucija potrebne doze mora se provesti strogom primjenom aseptične tehnike (vidjeti dio 6.6).

### **Tablica za konverziju doze:**

U Europskoj uniji se doza kolistimetatnatrija (KMN) mora propisivati i primjenjivati isključivo u internacionalnim jedinicama (IU). Na označavanju lijeka navodi se broj IU po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze znalo je doći do zabune i medikacijskih pogrešaka. U SAD-u i drugim dijelovima svijeta doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Sljedeća tablica za konverziju služi samo za informaciju pa se navedene vrijednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

**Tablica za konverziju doze KMN-a**

Jačina		≈ masa KMN-a (mg)*
IU	≈ 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 djelatne tvari = 12 500 IU/mg

#### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na kolistimetatnatrij, kolistin i druge polimiksine.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kad god je to moguće, potrebno je razmotriti primjenu intravenskog kolistimetatnatrija istodobno s drugim antibakterijskim lijekom, uzimajući u obzir preostalu osjetljivost patogena koji se liječi(e). Budući da je prijavljen razvoj rezistencije na intravenski primijenjen kolistin, osobito kada se primjenjuje u monoterapiji, istodobnu primjenu s drugim antibakterijskim lijekom potrebno je razmotriti i radi sprječavanja razvoja rezistencije.

Ograničeni su klinički podaci o djelotvornosti i sigurnosti intravenske primjene kolistimetatnatrija. Preporučene doze u svim subpopulacijama isto se tako temelje na ograničenim podacima (kliničkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim podacima). Osobito su ograničeni podaci o sigurnosti primjene visokih doza (> 6 milijuna IU/dan) i primjene udarne doze, ali i za posebne populacije (bolesnike s oštećenjem bubrežne funkcije i pedijatrijsku populaciju). Kolistimetatnatrij je potrebno primjenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu djelotvorni ili primjereni.

Zabilježen je vrlo mali broj slučajeva pseudo-Bartterova sindroma u djece i odraslih pri intravenskoj primjeni kolistimetatnatrija. U slučaju sumnje na bolest treba započeti s praćenjem elektrolita u serumu te je potrebno primijeniti odgovarajuće liječenje. Međutim, neravnoteža elektrolita možda se neće normalizirati bez prekida primjene kolistimetatnatrija.

Na početku liječenja i redovito za vrijeme njegova trajanja u svih bolesnika potrebno je nadzirati bubrežnu funkciju. Dozu kolistimetatnatrija potrebno je prilagoditi sukladno klirensu kreatinina (vidjeti dio 4.2). U bolesnika s hipovolemijom ili bolesnika koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lijekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U nekim je ispitivanjima prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem liječenja. Korist dugotrajna liječenja potrebno je odvagovati u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u dojenčadi mlađoj od 1 godine jer u toj dobnoj skupini bubrežna funkcija još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat učinak nezrele bubrežne i metaboličke funkcije na konverziju kolistimetatnatrija u kolistin.

U slučaju alergijske reakcije, mora se obustaviti liječenje kolistimetatnatrijem i moraju se uvesti odgovarajuće mjere.

Prijavljeno je da visoke koncentracije kolistimetatnatrija u serumu, koje bi mogle biti povezane s predoziranjem ili izostankom smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije, dovode do neurotoksičnih učinaka poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice,

nerazgovijetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, vidnih smetnji, konfuzije, psihoze i apneje. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja (vidjeti dio 4.9).

Poznato je da kolistimetatnatrij smanjuje presinaptičko otpuštanje acetilkolina na neuromuskularnom spoju i stoga ga se u bolesnika s miastenijom gravis mora primjenjivati uz najveći oprez i samo ako je to posve neophodno.

Nakon intramuskularne primjene kolistimetatnatrija prijavljen je respiratorni arrest. Oštećenje bubrežne funkcije povećava vjerojatnost apneje i neuromuskularne blokade nakon primjene kolistimetatnatrija.

Kolistimetatnatrij se mora primjenjivati uz izniman oprez u bolesnika s porfirijom.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika te se mogu javiti i kod primjene kolistimetatnatrija. Njihova se težina može kretati u rasponu od blage do opasne po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene kolistimetatnatrija pojavi proljev (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti obustavu liječenja i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intravenski primijenjen kolistimetatnatrij ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj mjeri. Intratekalna ili intracerebroventrikularna primjena kolistimetatnatrija u liječenju meningitisa nije sustavno istražena u kliničkim ispitivanjima te je podupiru samo prikazi slučajeva. Podaci koji podupiru doziranje vrlo su ograničeni. Najčešće primijećena nuspojava primjene KMN-a bio je aseptični meningitis (vidjeti dio 4.8).

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Potreban je izniman oprez kada se intravenski kolistimetatnatrij primjenjuje istodobno s potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lijekovima, uključujući aminoglikozidne antibiotike poput gentamicina, amikacina, netilmicina i tobramicina.

Kada se primjenjuje istovremeno sa cefalosporinskim antibioticima, može doći do pojačanog rizika od nefrotoksičnosti.

Potreban je oprez kod istodobne primjene s drugim formulacijama kolistimetnatrija jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

Nisu provedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Mehanizam konverzije kolistimetatnatrija u djelatnu tvar kolistin nije okarakteriziran. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, također je nepoznat. Niti kolistimetatnatrij niti kolistin u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nije inducirao aktivnost nijednog ispitanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se Colixin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje se zna da inhibiraju ili induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove ili lijekovima koji su poznati supstrati za bubrežne prijenosnike, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije među tim lijekovima.

Zbog učinaka kolistina na otpuštanje acetilkolina, nedepolarizirajući mišićni relaksansi se u bolesnika koji primaju kolistimetatnatrij moraju primjenjivati uz oprez jer bi njihovi učinci mogli biti produljeni (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje kolistimetatnatrijem i makrolidima poput azitromicina i klaritromicina ili fluorokinolonima poput norfloksacina i ciprofloksacina mora se provoditi uz oprez u bolesnika s miastenijom gravis (vidjeti dio 4.4).

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Sigurnost primjene u trudnoći nije utvrđena. Nema odgovarajućih podataka o primjeni kolistimetatnatrija u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogena svojstva (vidjeti dio 5.3). Međutim, ispitivanja o primjeni pojedinačnih doza trudnicama pokazala su da kolistimetatnatrij prolazi kroz placentarnu barijeru, stoga je moguć rizik od fetalne toksičnosti ukoliko se lijek daje trudnicama.

Kolistimetatnatrij se ne smije koristiti u trudnoći osim ako korist za majku prevladava moguć rizik za plod.

### Dojenje

Kolistimetatnatrij se izlučuje u majčino mlijeko, stoga se ovaj lijek ne smije koristiti tijekom dojenja osim ako je to nužno potrebno i ako korist za majku prevladava moguć rizik za plod.

### Plodnost

Nije provedeno dovoljno ispitivanja na životinjama vezano uz učinak kolistimetatnatrija na reprodukciju i razvoj ploda (vidjeti dio 5.3). Nema podataka u ljudi vezanih uz učinak kolistimetatnatrija na plodnost.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Tijekom liječenja kolistimetatnatrijem može se pojaviti neurotoksičnost sa mogućnošću pojave vrtoglavice, konfuzije i smetnje vida, stoga bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ukoliko primijete navedene nuspojave.

## 4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava je oštećenje bubrežne funkcije, a rjeđe zatajenje bubrega, uglavnom nakon primjene doza viših od preporučenih u bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega ili uslijed nedovoljnog smanjenja doze u bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega ili davanja kod bolesnika s hipovolemijom ili tijekom istovremene primjene drugih nefrotoksičnih lijekova. Učinak je najčešće reverzibilan nakon prekida terapije, ali u rijetkim slučajevima je potrebna intervencija (nadmjesno liječenje bubrežne insuficijencije).

Neurotoksični učinci poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice, nerazgovijetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, smetnji vida, konfuzije, psihoze i apneje mogu biti povezani s visokim serumskim koncentracijama kolistimetatnatrija uslijed predoziranja ili izostanka smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4 i 4.9). Istodobna primjena nedepolarizirajućih miorelaksansa ili drugih lijekova sa sličnim neurotoksičnim učinkom može također dovesti do neurotoksičnosti (vidjeti dio 4.5). Smanjenje doze kolistimetatnatrija može ublažiti neke od tih nuspojave.

Zabilježene su reakcije preosjetljivosti uključujući kožni osip i angioedem. Ukoliko se primijete navedene nuspojave, liječenje se mora prekinuti.

Najčešće primijećena nuspojava kod intratekalne ili intracerebroventrikularne primjene kolistimetatnatrija bio je aseptični meningitis.

Kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika se mogu javiti i kod primjene kolistimetatnatrija. Zato je važno razmotriti tu dijagnozu u bolesnika u kojih se tijekom ili nakon primjene kolistimetatnatrija pojavi proljev (vidjeti dio 4.4).

Nuspojave navedene ispod su razvrstane po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao:

Vrlo često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ )

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ )

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ )

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### **Poremećaji imunološkog sustava**

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti uključujući kožni osip i angioedem

#### **Poremećaji živčanog sustava**

Vrlo često: neurotoksičnost poput parastezije lica, usta i perioralne parestezije, glavobolja, slabost mišića

Nepoznato: ataksija, omaglica

#### **Poremećaji kože i potkožnog tkiva**

Vrlo često: svrbež

#### **Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava**

Vrlo često: oštećenje bubrega praćeno povećanjem kreatinina u krvi i/ili ureje u krvi i/ili smanjenjem bubrežnog klirensa kreatinina

Rijetko: zatajenje bubrega

#### **Poremećaji metabolizma i prehrane**

Nepoznato: pseudo-Bartterov sindrom (vidjeti dio 4.4.)

#### **Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene**

Nepoznato: reakcija na mjestu primjene injekcije

#### **Prijavljivanje sumnji na nuspojavu**

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave** navedenog u [Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Predoziranje može rezultirati neuromuskularnom blokadom koja može dovesti do mišićne slabosti, apneje i mogućeg respiratornog aresta. Također su zabilježene vrtoglavica, parestezija lica, nerazgovijetan govor, vazomotorička nestabilnost, smetnje vida, konfuzija i psihoza. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja.

Predoziranje također može uzrokovati akutno zatajenje bubrega karakterizirano smanjenim protokom urina te povišenim koncentracijama dušika iz ureje u krvi (BUN – *blood urea nitrogen*) i kreatinina u serumu.

Nema specifičnog antidota. Liječenje predoziranja treba biti suportivno, a mogu se provesti i mjere koje potiču izlučivanje kolistimetatnatrija poput indukcije osmotske diureze manitolom, peritonealne dijalize ili produljene hemodijalize.



## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibakterijski lijekovi za sistemsku primjenu, ostali antibakterijski lijekovi, polimiksini, ATK oznaka: J01XB01

#### Mehanizam djelovanja

Kolistin je ciklički polipeptidni antibakterijski lijek koji pripada skupini polimiksina. Polimiksini djeluju tako da razaraju staničnu membranu, a fiziološki učinci koji pritom nastaju smrtonosni su za bakteriju. Polimiksini selektivno djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu vanjsku membranu.

#### Rezistencija

Rezistentne bakterije karakterizira modifikacija fosfatnih skupina lipopolisaharida, čije mjesto zauzimaju etanolamin ili aminoarabinoza. Kod prirodno rezistentnih Gram-negativnih bakterija, kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia*, dolazi do potpune zamjene lipidnih fosfata etanolaminom ili aminoarabinozom.

Očekuje se križna rezistencija između kolistina (polimiksina E) i polimiksina B. Budući da se mehanizam djelovanja polimiksina razlikuje od onoga drugih antibakterijskih lijekova, ne očekuje se da će rezistencija na kolistin i polimiksin uzrokovana prethodno opisanim mehanizmom prouzročiti rezistenciju na druge skupine lijekova.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Prijavljeno je da polimiksini imaju o koncentraciji ovisan baktericidni učinak na osjetljive bakterije. Smatra se da je fAUC/MIK u korelaciji s kliničkom djelotvornošću.

#### **Granične vrijednosti prema EUCAST-u**

	osjetljiv (S)	rezistentan (R) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	S <sub>≤</sub> 2	R>2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S <sub>≤</sub> 2	R>2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	S <sub>≤</sub> 4	R>4 mg/l

<sup>a</sup> Granične vrijednosti odnose se na dozu od 2-3 milijuna IU x 3. Može biti potrebna udarna doza (9 milijuna IU).

#### **Osjetljivost**

Prevalencija stečene rezistencije za određene vrste može se razlikovati po geografskim regijama i vremenskim razdobljima pa je poželjno imati lokalne podatke o rezistenciji, osobito kod liječenja teških infekcija. Prema potrebi potrebno je potražiti savjet stručnjaka ako je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korist lijeka, barem u nekim vrstama infekcija, upitna.

U sljedećoj tablici su navedeni mikroorganizmi ovisno o njihovoj osjetljivosti:

<b>Vrste koje su obično osjetljive</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> vrste roda <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem</b>

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (prije <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Inherentno rezistentni organizmi</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> i srodne vrste
vrste roda <i>Proteus</i>
vrste roda <i>Providencia</i>
vrste roda <i>Serratia</i>

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Informacije o farmakokinetici kolistimetatnatrija (KMN) i kolistina su ograničene. Ima naznaka da se farmakokinetika u kritičnih bolesnika razlikuje od one u bolesnika s manje teškim fiziološkim poremećajima te one u zdravih dobrovoljaca. Sljedeći se podaci temelje na ispitivanjima u kojima su se koncentracije KMN-a/kolistina u plazmi određivale tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC).

Nakon infuzije kolistimetatnatrija neaktivan predlijek pretvara se u aktivan kolistin. Pokazalo se da se vršne koncentracije kolistina u plazmi mogu dosegnuti i do 7 sati kasnije nakon primjene kolistimetatnatrija u kritičnih bolesnika.

### Distribucija

Volumen distribucije kolistina u zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara izvanstaničnoj tekućini. Volumen distribucije značajno je povećan u kritičnih bolesnika. Vezivanje za proteine je umjereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali se u slučaju upale moždanih ovojnica povećava.

Nakon primjene doze od 7,5 mg/kg/dan bolesniku sa cističnom fibrozom, podijeljeno u doze koje se daju u obliku 30-minutne intravenske infuzije do stanja dinamičke ravnoteže, utvrđena je  $C_{max}$  od  $23 \pm 6$  mg/l i  $C_{min}$  nakon 8 sati od  $4,5 \pm 4$  mg/l. U drugom sličnom ispitivanju u kojemu su bolesnici primili 2 milijuna IU svakih 8 sati tijekom 12 dana,  $C_{max}$  je bila 12,9 mg/l ( $5,7 - 29,6$  mg/l) i  $C_{min}$  2,76 mg/l ( $1,0 - 6,2$  mg/l). U zdravih dobrovoljaca kojima je primijenjena bolus injekcija od 150 mg (približno 2 milijuna IU) zabilježena je vršna koncentracija u serumu od 18 mg/l, 10 minuta nakon primjene injekcije.

Poznato je da se polimiksini zadržavaju u jetri, bubrezima, mozgu, srcu i mišićnom tkivu.

### Biotransformacija

Kolistimetatnatrij se djelomično pretvara u svoju bazu *in vivo*.

### Linearnost/nelinearnost

I KMN i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

### Eliminacija

Procjenjuje se da se u zdravih ispitanika približno 30% kolistimetatnatrija pretvara u kolistin, njegov klirens ovisi o klirensu kreatinina, a kako se bubrežna funkcija smanjuje, veći udio KMN-a pretvara se u kolistin. U bolesnika s vrlo slabom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina  $< 30$  ml/min) opseg konverzije može dosegnuti čak 60 do 70%. KMN se pretežno eliminira kroz bubrege glomerularnom filtracijom. U zdravih ispitanika se 60% do 70% KMN-a izlučuje u neizmjenjenom obliku kroz mokraću unutar 24 sata. Zbog toga što se kolistimetatnatrij opsežno izlučuje urinom uslijed oštećenja bubrega potrebna je prilagodba doze kako bi se spriječila akumulacija (vidjeti dio 4.2).

Eliminacija aktivnoga kolistina nije u potpunosti okarakterizirana. Kolistin prolazi opsežnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima te se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća kumulacija u bubrežima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može biti posljedica povećane konverzije KMN-a.

Prijavljeno je da poluvijek kolistina u zdravih ispitanika iznosi približno 3 sata, a u bolesnika s cističnom fibrozom približno 4 sata, uz ukupan klirens od približno 3 l/sat. Prijavljeno je i da se u kritičnih bolesnika poluvijek produljuje na približno 9-18 sati.

Čini se da je kinetika kolistimetatnatrija slična u djece i odraslih, uključujući starije, ukoliko je funkcija bubrega normalna.

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni u novorođenčadi koji ukazuju da je kinetika slična kinetici u djece i odraslih, ali u ovih bolesnika se mora uzeti u obzir mogućnost viših vršnih koncentracija u serumu i produljenje poluvijeka eliminacije te pratiti koncentracije u serumu.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Podaci o potencijalnoj genotoksičnosti i karcinogenosti kolistimetatnatrija su ograničeni.

Pokazalo se da kolestimetat natrij inducira kromosomske aberacije u ljudskim limfocitima, in vitro. Ovaj učinak može biti povezan sa redukcijom mitotičkog indeksa, što je također primijećeno.

Ispitivanja reprodukcije u štakora i miševa nisu pokazala teratogena svojstva. Međutim, primjena kolistimetatnatrija intramuskularno zečevima tijekom organogeneze u dozi od 4,15 i 9,3 mg/kg rezultirala je prirođenom deformacijom šape (donjeg dijela nogu; stopala) u 2,6 odnosno 2,9% fetusa. Ove doze su 0,5 i 1,2 puta veće od maksimalne dnevne doze za ljude. Nadalje, kod primjene doze od 9,3 mg/kg zabilježena je povećana resorpcija.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Nema.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Treba izbjegavati miješanje infuzija, injekcija i otopina za atomizator koje sadrže kolistimetatnatrij.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

Hidroliza kolistimetata značajno se povećava kada se rekonstituira i razrijedi ispod kritične micelarne koncentracije od oko 80 000 IU/ml.

Otopine čija je koncentracija ispod te granice moraju se upotrijebiti odmah.

Otopine za bolus injekcije: kemijska i fizikalna stabilnost u uporabi za rekonstituiranu otopinu koncentracije  $\geq 80,000$  IU/ml u originalnoj bočici dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

S mikrobiološke točke gledišta, osim ako način otvaranja/ rekonstitucije/ razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka do njegove primjene su odgovornost korisnika.

Otopine za infuziju koje su razrijeđene iznad originalnog volumena u bočici i/ili čija je koncentracija < 80 000 IU/ml moraju se upotrijebiti odmah.

Otopine za intratekalnu i intracerebroventrikularnu injekciju: rekonstituirani lijek se mora upotrijebiti odmah.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju u staklenoj bočici od 10 ml (tip I), s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom u crvenoj boji (doza lijeka 1 MIU), odnosno boji lavande (doza lijeka 2 MIU).

Vanjska kutija sadrži 30 bočica.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Colixin se mora rekonstituirati strogo aseptičnom tehnikom.

Tijekom rekonstitucije lagano vrtite bočicu kako ne bi došlo do pjenjenja.

Nakon rekonstitucije, otopina je bistra; pH 6,5 – 8,5.

Otopina je namijenjena samo za jednokratnu primjenu te je treba koristiti odmah nakon rekonstitucije. Sva preostala otopina mora se baciti.

Za bolus injekciju:

Rekonstituirajte sadržaj bočice s najviše do 10 ml vode za injekcije ili 0,9%-tne otopine natrijeva klorida u svrhu pripreme potrebne doze lijeka.

Za infuziju:

Sadržaj rekonstituirane bočice može se razrijediti, obično s 50 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida.

Kompatibilne otopine su voda za injekcije, 0,9%-tna otopina natrijeva klorida i 5%-tna otopina glukoze.

Za intratekalnu i intracerebroventrikularnu primjenu:

U svrhu postizanja preporučene koncentracije rekonstituirane otopine (125 000 IU/ml) sadržaj jedne bočice od 1 milijun IU potrebno rekonstituirati s 8 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida, a sadržaj jedne bočice od 2 milijun IU potrebno rekonstituirati s 16 ml 0,9%-tne otopine natrijeva klorida

Ne smije se primijeniti volumen veći od 1 ml (koncentracija rekonstituirane otopine 125 000 IU/ml) te je otopinu potrebno koristiti odmah nakon rekonstitucije.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Altamedics d.o.o.  
Vrbani 4  
10 110 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Colixin 1 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-383411326  
Colixin 2 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-311548489

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

Colixin 1 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: 29. lipnja 2013.  
Colixin 2 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: 10. svibnja 2019.

Datum posljednje obnove odobrenja:

Colixin 1 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: 10. svibnja 2019.  
Colixin 2 MIU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: 10. svibnja 2024.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

10. svibnja 2024.