

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
19 - 04 - 2024
ODOBRENO

1. NAZIV LIJEKA

Kolistimetatnatrij Accord 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Kolistimetatnatrij Accord 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 milijun internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija, što odgovara otprilike 80 mg kolistimetatnatrija.

Jedna bočica sadrži 2 milijuna 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 liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolistimetatnatrij Accord 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 do 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 funkcijom bubrega 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.

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Sljedeće prilagodbe doze predlažu se kao smjernica.

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

Preporučuje se doziranje dva puta na dan.

Klirens kreatinina (ml/min)	Dnevna doza
<50 – 30	5,5 – 7,5 MIU
<30 – 10	4,5 – 5,5 MIU
<10	3,5 MIU

MIU = 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 MIU/dan (2,2 – 2,3 MIU/dan).

Dani hemodijalize: 3 MIU/dan na dane kada se provodi hemodijaliza, koja se primjenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dva puta na dan.

CVVHF/ CVVHDF

Jednako kao i u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Preporučuje se doziranje tri puta na dan.

Oštećenje funkcije jetre

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

Starije osobe

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

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 ≤ 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 ili visini udarne doze u kritično bolesne djece.

Ne postoje preporuke za doziranje u djece s oštećenom funkcijom bubrega.

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 doza preporučenih za intracerebroventrikularnu primjenu.

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

Način primjene

Kolistimetatnatrij Accord se primjenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30 – 60 minuta.

Bolesnici s potpuno implantiranim venskim kateterom (eng. *totally implantable venous access device*, TIVAD) mogu tolerirati bolus injekciju od najviše 2 milijuna jedinica u 10 ml primijenjenih 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 doza kolistimetatnatrija (KMN) se 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 u informativne svrhe 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 djelatnu tvar, kolistin ili 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 se isto tako temelje na ograničenim podacima (kliničkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim podacima). Osobito su ograničeni podaci o sigurnosti primjene visokih doza (> 6 MIU/dan) i primjene udarne doze, ali i za posebne populacije (bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega i pedijatrijsku populaciju). Kolistimetatnatrij treba primjenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu djelotvorni ili primjereni.

Na početku liječenja i redovito za vrijeme njegova trajanja u svih bolesnika potrebno je nadzirati funkciju bubrega. 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 od dugotrajnog liječenja potrebno je odvagati u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Pedijatrijska populacija

Preporučuje se oprez kada se kolistimetatnatrij primjenjuje u dojenčadi mlađoj od 1 godine jer u toj dobnoj skupini funkcija bubrega još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat učinak nezrele funkcije bubrega 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 predoziranje ili izostankom smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, 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 funkcije bubrega 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 javi proljev (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

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.

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 pojedinačni slučajevi. Podaci koji podupiru doziranje vrlo su ograničeni. Najčešće primijećena nuspojava primjene KMN-a bio je aseptični meningitis (vidjeti dio 4.8).

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) 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. Kombinirana primjena s nefrotoksičnim lijekovima povećava rizik od nefrotoksičnosti. Ako je takva kombinacija neophodna, potrebno je intenzivirati praćenje funkcije bubrega. U takve lijekove uglavnom spadaju jodirana kontrastna sredstva, aminoglikozidni antibiotici kao što su gentamicin, amikacin, netilmicin i tobramicin, organometalni spojevi platine, visoke doze metotreksata, neki antivirusni lijekovi (kao što su „cikloviri“, foskarnet), pentamidin, ciklosporin ili takrolimus.

Može postojati povećan rizik od nefrotoksičnosti ako se primjenjuje istodobno s cefalosporinskim antibioticima.

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

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

Kada se kolistimetatnatrij primjenjuje istodobno s drugim lijekovima za koje je poznato da inhibiraju ili induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove ili lijekove za koje je poznato da su 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 mijastenijom gravis (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena kolistimetata s oralnim antikoagulansima može pojačati antikoagulantne učinke. Rizik može varirati ovisno o osnovnoj infekciji, starosnoj dobi i općem zdravstvenom statusu bolesnika, stoga je teško procijeniti u kojoj mjeri kolistimetat doprinosi povećanju INR-a (međunarodni normalizirani omjer). INR treba često pratiti tijekom i kratkotrajno nakon istodobne primjene kolistimetata i oralnih antikoagulansa.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primjeni kolistimetatnatrija u trudnica. Ispitivanja jednokratne doze u trudnica pokazala su da kolistimetatnatrij prolazi kroz placentu te postoji rizik od fetalne toksičnosti ako se trudnicama daju ponovljene doze. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna vezano za reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Kolistimetatnatrij se smije primijeniti u trudnoći samo ako je koristi za majku veća od potencijalnog rizika za fetus.

Dojenje

Kolistimetatnatrij se izlučuje u majčino mlijeko. Dojenje se ne preporučuje tijekom liječenja.

Plodnost

Nema podataka u ljudi vezanih uz učinak kolistimetatnatrija na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Tijekom parenteralnog liječenja kolistimetatnatrijem može se javiti neurotoksičnost, uz moguću omaglicu, konfuzije i smetnje vida. Bolesnike treba upozoriti da ne upravljaju vozilima niti rade sa strojevima ako im se jave ove nuspojave.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljena nuspojava je oštećenje funkcije bubrega i, u rjeđim slučajevima, zatajenje bubrega, uglavnom nakon primjene doza viših od preporučenih u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili izostanka smanjenja doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega te prilikom istodobne primjene s drugim nefrotoksičnim antibioticima. Učinak je obično reverzibilan nakon prekida terapije, ali u rijetkim slučajevima je potrebna intervencija (nadmjesna bubrežna terapija).

Zabilježeno je da visoke koncentracije kolistimetatnatrija u serumu, koje mogu biti povezane s predoziranjem ili izostankom smanjenja doze u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, dovode do neurotoksičnih učinaka kao što su parestezija lica, slabost mišića, vrtoglavica, nerazgovijetan govor, vazomotorička nestabilnost, poremećaji vida, konfuzije, psihoza i apneja. Istodobna primjena s nedepolarizirajućim mišićnim relaksansima ili antibioticima sa sličnim neurotoksičnim učincima također može dovesti do neurotoksičnosti. Smanjenje doze kolistimetatnatrija može ublažiti simptome.

Prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti poput kožnog osipa i angioedema. U slučaju pojave navedenih reakcija, liječenje kolistimetatnatrijem treba prekinuti.

Nuspojave su prikazane u tablici u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost se definira 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Učestalost	Prijavljena nuspojava
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	reakcije preosjetljivosti kao što su kožni osip i angioedem
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	neurotoksičnost kao što su parestezije lica, usta i područja oko usta, glavobolja i slabost mišića
	Nepoznato	omaglica ataksija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Vrlo često	svrbež
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Vrlo često	oštećenje funkcije bubrega koje se očituje povišenim kreatininom i/ili ureom u krvi i/ili smanjenim bubrežnim klirensom kreatinina
	Rijetko	zatajenje bubrega
Poremećaji metabolizma i prehrane	Nepoznato	pseudo-Bartterov sindrom*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Nepoznato	reakcija na mjestu primjene injekcije

* Vidjeti dio 4.4.

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 nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predožiranje može rezultirati neuromuskularnom blokadom koja može dovesti do mišićne slabosti, apneje i mogućeg respiratornog aresta. Predoziranje također može uzrokovati akutno zatajenje bubrega karakterizirano smanjenim protokom urina te povišenim koncentracijama dušika iz ureje u serumu (engl. *blood urea nitrogen*, BUN) i kreatinina.

Nema specifičnog antidota, primjenjuje se suportivno liječenje. Može se pokušati s primjenom mjera za povećavanje brzine izlučivanja kolistimetatnatrija, npr. diurezom s manitolom, produljenom hemodijalizom ili peritonealnom dijalizom, ali učinkovitost nije poznata.

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 ciklični polipeptidni antibakterijski lijek koji pripada skupini polimiksina, koji djeluju tako što 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 mehanizma djelovanja 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

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

Ispitivane granične vrijednosti osjetljivosti

Kriterije za tumačenje MIK-a (minimalne inhibicijske koncentracije) za ispitivanje osjetljivosti odredio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (engl. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) za kolistimetatnatrij i navedeni su na sljedećoj poveznici: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Osjetljivost

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

Vrste koje su obično osjetljive
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> vrste roda <i>Klebsiella</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može predstavljati problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (ranije <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inherentno rezistentni organizmi
<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. Postoje naznake da se farmakokinetika u kritičnih bolesnika razlikuje od farmakokinetike u bolesnika s manje teškim fiziološkim poremećajima te farmakokinetike u zdravih dobrovoljaca. Sljedeći se podaci temelje na ispitivanjima u kojima su se koncentracije KMN-a/kolistina u plazmi određivane tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. *high performance liquid chromatography*, HPLC).

Nakon infuzije kolistimetatnatrija neaktivni predlijek pretvara se u aktivni 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 i smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali se u slučaju upale moždanih ovojnica povećava.

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 putem bubrega glomerularnom filtracijom. U zdravih ispitanika se 60% do 70% KMN-a izlučuje u neizmijenjenom obliku kroz mokraću unutar 24 sata.

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

Zabilježeno je da poluvijek eliminacije kolistina u zdravih ispitanika i onih koji boluju od cistične fibroze iznosi oko 3 i 4 sata, s ukupnim klirensom od oko 3 l/h. U kritičnih bolesnika je zabilježeno produljenje poluvijeka eliminacije na oko 9 - 18 sati.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Podaci o potencijalnoj genotoksičnosti su ograničeni dok podataka o kancerogenosti kolistimetatnatrija nema. Pokazalo se da kolistimetatnatrij izaziva kromosomske aberacije u ljudskim limfocitima *in vitro*. Ovaj efekt može biti povezan sa smanjenjem mitotičkog indeksa, što je također primijećeno.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti u štakora i miševa nisu pokazala teratogeni učinak. Međutim, kada se kolistimetatnatrij primjenjivao intramuskularno u kunića tijekom organogeneze u dozi od 4,15 i 9,3 mg/kg, došlo je do deformacije stopala fetusa za 2,6 i 2,9%. Ove doze su 0,5 i 1,2 puta više od maksimalne dnevne doze u ljudi. Osim toga, povišena resorpcija zabilježena je pri dozi od 9,3 mg/kg.

Nema drugih nekliničkih podataka koji su značajni za propisivača i koji bi nadopunili informacije već navedene u drugim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema.

6.2 Inkompatibilnosti

Treba izbjegavati miješanje infuzija i injekcija koje sadrže kolistimetatnatrij.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica: 2 godine.

Rekonstituirane otopine:

Hidroliza kolistimetata se značajno povećava kada se rekonstituira i razrijedi ispod svoje kritične micelarne koncentracije od oko 80 000 IU po ml. Otopina ispod ove koncentracije mora se upotrijebiti odmah.

Za otopinu za bolus injekciju, kemijska i fizikalna stabilnost rekonstruirane otopine koncentracije $\geq 80\ 000$ IU/ml, u originalnoj bočici dokazana je 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, otopinu treba primijeniti odmah, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/ razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljenog lijeka odgovornost su korisnika.

Otopine za infuziju, koje su razrijeđene ispod originalnog volumena bočice i/ili s koncentracijom $< 80\ 000$ IU/ml, moraju se upotrijebiti odmah.

Za otopinu za intratekalnu i intracerebroventrikularnu primjenu, rekonstituirani lijek treba upotrijebiti odmah.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije/razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Kolistimetatnatrij Accord 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Kolistimetatnatrij Accord dostupan je u staklenoj bočici od 10 ml sa sivim gumenim čepom i crvenom aluminijskom „flip-off“ kapičom.

Kolistimetatnatrij Accord 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju

Kolistimetatnatrij Accord dostupan je u staklenoj bočici od 10 ml sa sivim gumenim čepom i ružičastom aluminijskom „flip-off“ kapičom.

Pakiranja od 1 bočice i 10 bočica

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Za bolus injekciju:

Rekonstituirajte sadržaj bočice s najviše 10 ml vode za injekcije ili 0,9%-tne otopine natrijevog klorida.

Za infuziju:

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

Kada se lijek primjenjuje intratekalnim i intracerebroventrikularnim putem, primijenjeni volumen ne smije prelaziti 1 ml (rekonstituirana koncentracija 125 000 IU/ml).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Otopina nakon rekonstitucije treba imati izgled prozirne bezbojne do blijedožute otopine bez vidljivih čestica.

Otopina je namijenjena za jednokratnu primjenu, a svu preostalu otopinu treba odložiti u otpad.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Taśmowa 7
Varšava
Mazowieckie
Poljska

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

Kolistimetatnatrij Accord 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-829639898
Kolistimetatnatrij Accord 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju: HR-H-221754286

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. travnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/

H A L M E D
19 ¹¹ -04 - 2024
O D O B R E N O