

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Kolistin Zentiva 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1 milijun internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, što u osnovi znači da je "bez natrija".

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju, infuziju ili inhalaciju.

Sterilni, liofilizirani, bijeli prašak.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Kolistin Zentiva primijenjen intravenski 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).

Kolistin Zentiva primijenjen inhalacijom je također indiciran kod odraslih i djece za zbrinjavanje kronične plućne infekcije uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa* u bolesnika sa cističnom fibrozom (vidjeti dio 5.1).

Potrebno je razmotriti službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih lijekova.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### SISTEMSKA PRIMJENA

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 (eng. *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 kritično oboljelih 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 < 50ml/min:  
Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

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

MIU = milijun IU

### Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Čini se da se kolistin može dijalizirati standardnom hemodijalizom i kontinuiranom veno-venskom 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 ≤ 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 intraventrikularna primjena

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

Intraventrikularni put

125 000 IU/dan

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

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

### Način primjene

Kolistin Zentiva 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 danih 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 konverzije KMN-a**

<b>Jačina</b>		<b>≈ masa KMN-a (mg)*</b>
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.

## AEROSOL INHALACIJA

Preporuka je primjenjivati kolistimetatnatrij (KMN) pod nadzorom liječnika s odgovarajućim iskustvom u njegovom korištenju.

### Doziranje

Doziranje se može prilagoditi ovisno o težini stanja i kliničkom odgovoru.

### Preporučeni raspon doze:

#### *Primjena inhalacijom*

##### *Odrasli, adolescenti i djeca $\geq 2$ godine*

1-2 milijuna IU dva do tri puta dnevno (najviše 6 milijuna IU/dan)

##### *Djeca $< 2$ godine*

0,5-1 milijuna IU dva puta dnevno (najviše 2 milijuna IU/dan)

Potrebno je pridržavati se relevantnih kliničkih smjernica za režime liječenja, uključujući trajanje liječenja, periodičnost i istodobnu primjenu drugih antibakterijskih lijekova.

### Starije osobe

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze.

### Oštećenje bubrežne funkcije

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze, no savjetuje se oprez kod bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

### Oštećenje jetrene funkcije

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze.

### Način primjene

Za inhalaciju.

Kolistimetatnatrij se u vodenoj otopini hidrolizira u djelatnu tvar kolistin. Rekonstituirana otopina bi trebala biti bistra.

Za posebne mjere za zbrinjavanje i rukovanje rekonstituiranim otopinama, vidjeti dio 6.6.

Ukoliko su uključeni i drugi oblici liječenja, potrebno je pratiti redoslijed koji je preporučio liječnik.

Vidjeti Tablicu konverzije doze iznad.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na kolistimetatnatrij (kolistin) ili polimiksin B.

### 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.

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 arest. 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 intraventrikularna 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).

Prilikom inhalacije antibiotika može doći do bronhospazma. To se može spriječiti ili liječiti s odgovarajućom primjenom beta<sub>2</sub>-agonista. Ako bronhospazam postane problematičan, potrebno je prekinuti liječenje.

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.

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**

Potrebno je iznimno oprez kada se intravenski kolistimetatnatrij primjenjuje istodobno s potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lijekovima.

Potrebno 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 ispitivanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se Kolistin Zentiva 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).

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu kolistimetatnatrija s drugim lijekovima koji imaju neurotoksični i/ili nefrotoksični potencijal. To uključuje aminoglikozidne antibiotike kao što su gentamicin, amikacin, netilmicin i tobramicin. Ukoliko se primjenjuje istodobno s cefalosporinskim antibioticima, može doći do povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

## 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 ukoliko se trudnicama daju ponovljene doze. Ispitivanja na životinjama nisu dostatna vezano za reproduktivnu i razvojnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kolistimetatnatrij smije se primijeniti u trudnoći samo ako je koristi za majku veća od potencijalnog rizika za plod.

### Dojenje

Kolistimetatnatrij se izlučuje u majčino mlijeko. Dojilje mogu primjenjivati kolistimetatnatrij samo kada je stvarno neophodno.

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

Tijekom parenteralnog liječenja lijekom Kolistin Zentiva može se pojaviti neurotoksičnost uz moguću omaglicu, konfuziju ili smetnje vida. Bolesnike se mora upozoriti da u tom slučaju ne smije upravljati vozilima i raditi na strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sistemska primjena

Vjerojatnost pojave nuspojava može biti povezana s godinama, funkcijom bubrega ili stanjem bolesnika.

Neurotoksičnost može biti povezana s predoziranje, neuspjelim smanjenjem doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije i istodobnom primjenom neuromuskularnih blokatora ili drugih lijekova sa sličnim neurološkim učincima. Smanjenje doze može ublažiti simptome. Učinci mogu uključivati apneju, prolazne osjetne smetnje (kao što su parestezija lica i vrtoglavica) i rijetko, vazomotoričku nestabilnost, nejasan govor, vidne smetnje, konfuziju ili psihozu.

Zabilježene su nuspojave vezane za funkciju bubrega, obično uslijed primjene viših doza od preporučenih doza u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili neuspjelog smanjenja doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije ili tijekom istodobne primjene drugih nefrotoksičnih lijekova. Nakon prekida primjene, učinci obično nestaju.

U bolesnika sa cističnom fibrozom, koji su liječeni unutar preporučenih granica doziranja, čini se da je nefrotoksičnost rijetka (manje od 1%). U ozbiljno oboljelih hospitaliziranih ne-CF-bolesnika, znakovi nefrotoksičnosti su bili prijavljeni u približno 20% bolesnika.

U bolesnika sa cističnom fibrozom prijavljeni su neurološki događaji u do 27% bolesnika. Oni su uglavnom blagi i nestaju tijekom ili neposredno nakon liječenja.

Prijavljeni su slučajevi reakcija preosjetljivosti poput kožnog osipa i vrućice uzrokovane lijekom. Liječenje se mora prekinuti ako se to dogodi.

Može doći do lokalne iritacije na mjestu primjene injekcije.

Pseudo-Bartterov sindrom prijavljen je nakon intravenske primjene kolistimetatnatrija s učestalošću „nepoznato” (vidjeti dio 4.4.).

### Inhalacijska primjena

Inhalacija može izazvati kašalj ili bronhospazam.

Zabilježeni su grlobolja i bol u ustima, koji mogu biti povezani s infekcijom *Candida albicans* ili preosjetljivošću. Kožni osip također može ukazati na preosjetljivost, a ako se pojavi, treba prekinuti liječenje.

#### 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 traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **4.9 Predoziranje**

Predoziranje može rezultirati neuromuskularnom blokadom koja može dovesti do mišićne slabosti, apneje i mogućeg respiracijskog aresta. Predoziranje može također uzrokovati akutno zatajenje bubrega, za koje je značajno smanjeno lučenje mokraće i povišenje koncentracije BUN-a i kreatinina u serumu.

Nema specifičnog antidota, koristi se suportivno liječenje. Može se pokušati mjerama za povećavanje brzine izlučivanja kolistimetatnatrija, npr. diurezom s manitolom, produženom 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. 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>	$S \leq 2$	R > 2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	R > 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	$S \leq 4$	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.

<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

### Apsorpcija

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.

Apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta u zdravih osoba ne događa se u značajnom opsegu.

Kada se primjenjuje nebulizacijom, uočena je promjenjiva apsorpcija koja može ovisiti o veličini čestica aerosola, sustavu raspršivača i stanju pluća. Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima i u bolesnicima s različitim infekcijama su pokazale razine seruma od nula do potencijalno terapijskih koncentracija od 4 mg /l ili više. Zbog toga treba uvijek imati na umu mogućnost sistemske apsorpcije kod liječenja bolesnika inhalacijom.

### 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.

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 neizmijenjenom obliku kroz mokraću unutar 24 sata.

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 akumulacija u bubrezima. 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.

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

Ograničeni su podaci o potencijalnoj genotoksičnosti dok podataka o kancerogenosti kolistimetatnatrija nema. Pokazalo se da kolistimetatnatrij inducira kromosomske aberacije u ljudskih limfocita *in vitro*. To može biti povezano sa smanjenjem mitotičkog indeksa, što je također uočeno.

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

Nema drugih nekliničkih podataka koji su važni 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 miješane infuzije, otopine za injekciju i otopine za nebulizator koje sadrže kolistimetatnatrij.

## 6.3 Rok valjanosti

Prije prvog otvaranja: 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 odmah primijeniti.

Za otopinu za bolus injekciju ili nebulizaciju, 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, otopine treba primijeniti odmah, osim ako metoda otvaranja/ rekonstitucije/ razrjeđivanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Bolesnike koji sami primjenjuju nebulizirane antibiotike, treba savjetovati da koriste otopinu odmah nakon pripreme.

Ako se ne primijeni odmah, vrijeme primjene i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri temperaturi od 2 do 8°C, osim ako rekonstitucija i razrjeđivanje nisu provedeni u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Otopina za infuziju, koja je razrijeđena ispod originalnog volumena bočice i/ili s koncentracijom  $< 80\ 000$  IU/ml, mora se primijeniti odmah.

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

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije, vidjeti dio 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica od 10 ml (staklo tip I) sa crvenim 'flip off' zatvaračem u kutiji s 1 ili 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 0,9%-tne otopine natrijevog klorida ili vode za injekcije.

Za infuziju:

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

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

Za inhalaciju nebulizatorom:

Rekonstituirajte sadržaj bočice ili s vodom za injekcije da bi dobili hipotoničnu otopinu ili s mješavinom vode za injekcije i 0,9%-tne otopine natrijevog klorida u omjeru 50:50 da bi dobili izotoničnu otopinu ili s 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida da bi dobili hipertoničnu otopinu.

Volumen rekonstitucije trebao bi biti u skladu s uputama za korištenje nebulizatora, te obično ne prelazi 4 ml.

Sadržaj nebulizatora može ventilirati u prostor ili se može postaviti filter. Nebulizaciju treba provoditi u dobro prozračenoj prostoriji.

Tijekom rekonstitucije, nježno vrtite kako biste izbjegli pjenjenje.

Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra.

Otopine su samo za jednokratnu uporabu i svu neiskorištenu otopinu treba baciti.

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

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

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

HR-H-188595381

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

06.06.2017./09.03.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

06.09.2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>