

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Kolistin Zentiva 1 milijun IU prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Kolistin Zentiva 2 milijuna IU prašak za otopinu za injekciju/ infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 1 milijun internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija.
Svaka bočica sadrži 2 milijuna internacionalnih jedinica (IU) kolistimetatnatrija.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za injekciju/infuziju
Sterilni, liofilizirani, bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kolistin Zentiva 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 (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 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 < 50ml/min:

Preporučuje se doziranje dvaput 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 = 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

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) 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).

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

Potreban je izniman oprez kada se intravenski kolistimetatnatrij primjenjuje istodobno s potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lijekovima.

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 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 sa 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

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, smetnje vida, konfuziju ili psihozu.

Zabilježene su nuspojave vezane za funkciju bubrega, obično nakon primjene više doze od preporučene u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega u kojih doza nije bila prilagođena ili tijekom istodobne primjene s drugim nefrotoksičnim lijekovima. Prestankom liječenja ovi učinci su obično reverzibilni.

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.).

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.](#)

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.

Grafične vrijednosti prema EUCAST-u

	Osjetljiv (S)	Rezistentan (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 2$	$R > 2 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$

^aGrafične 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.

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> (prije <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

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.

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 kumulacija 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

Ne smiju se miješati infuzije i injekcije 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, kemijska i fizikalna stabilnost rekonstruirane otopine koncentracije \geq 80,000 IU/ml, u originalnoj bočici dokazana je 24 sata na 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 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

1 milijun IU/bočici: staklena bočica volumena 10 ml (staklo tip I) sa crvenom 'flip off' kapicom u kutiji s 1 ili 10 bočica.

2 milijuna IU/bočici: staklena bočica volumena 10 ml (staklo tip I) s ljubičastom 'flip off' kapicom 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 vode za injekcije ili 0,9% otopine natrijevog klorida.

Za infuziju:

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

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

Tijekom rekonstitucije, nježno vrtite kako biste izbjegli pjenjenje.

Nakon rekonstitucije, otopina treba biti bistra.

Otopine su samo za jednokratnu uporabu, a preostala neiskorištena otopina se mora baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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

Kolistin Zentiva 1 milijun IU: HR-H-458384293

Kolistin Zentiva 2 milijuna IU: HR-H-936031676

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.11.2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 02.11.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06.09.2023.