

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Colistin Zentiva[®], 1000000 i.j., prašak za rastvor za injekciju/infuziju,

INN: kolistimetat-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1000000 i.j. kolistimetat-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Beo prašak.

Izgled rekonstituisanog rastvora: bistar rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Colistin Zentiva je indikovano kod odraslih i dece, uključujući novorođenčad, za lečenje ozbiljnih infekcija uzrokovanih određenim aerobnim gram-negativnim bakterijama, kod pacijenata sa ograničenim mogućnostima lečenja (videti odeljke 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1).

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

4.2. Doziranje i način primene

Prilikom određivanja doze i trajanja lečenja, potrebno je uzeti u obzir težinu infekcije i klinički odgovor. Potrebno je pridržavati se smernica za lečenje.

Doza se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.) (engl. *international units*, IU) kolistimetat-natrijuma (CMS). Na kraju ovog odeljka nalazi se i tabela za konverziju doze CMS-a izražene u i.j. u mg CMS-a, kao i u mg aktivnosti kolistinske baze (engl. *colistin base activity*, CBA).

Doziranje

Sledeće preporuke za doziranje su rađene na osnovu ograničenih populacionih farmakokinetičkih podataka prikupljenih kod kritično obolelih pacijenata (videti odeljak 4.4):

Odrasli i adolescenti

Doza održavanja iznosi 9 miliona i.j./dan podeljena na 2-3 odvojene doze.

Kod kritično obolelih pacijenata potrebno je primeniti udarnu dozu od 9 miliona i.j. Nije ustanovljen najprikladniji vremenski interval do prve doze održavanja.

Modeliranje pokazuje da bi u nekim slučajevima pacijentima sa dobrom bubrežnom funkcijom mogle biti potrebne udarna doza i doza održavanja i do 12 miliona i.j. Međutim, kliničko iskustvo sa primenom takvih doza je vrlo ograničeno i bezbednost nije ustanovljena.

Udarna doza se odnosi na pacijente sa normalnom i smanjenom bubrežnom funkcijom, uključujući pacijente koji primaju supstitucionu terapiju bubrežne insuficijencije.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, neophodno je prilagoditi dozu, ali dostupni farmakokinetički podaci za pacijente sa oštećenjem bubrežne funkcije su vrlo ograničeni.

Sledeće prilagođene doze su preporučene kao smernica.

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 mL/min: Preporučuje se doziranje dva puta dnevno.

Klirens kreatinina (mL/min)	Dnevna doza
< 50-30	5,5-7,5 M i.j.
< 30-10	4,5-5,5 M i.j.
< 10	3,5 M i.j.

M i.j. =milion internacionalnih jedinica

Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Izgleda da se kolistin može dijalizirati standardnom hemodijalizom i kontinuiranom veno-venskom hemo(dija)filtracijom (engl. *continuous venovenous haemo(dia)filtration*, CVVHF, CVVHDF). Dostupni su veoma ograničeni podaci iz populacionih farmakokinetičkih ispitivanja prikupljeni kod malog broja pacijenata na terapiji metodama zamene bubrežne funkcije. Ne mogu se dati definitivne preporuke za doziranje. Mogu se razmotriti sledeći režimi.

Hemodijaliza

Dani bez hemodijalize: 2,25 miliona i.j./dan (2,2-2,3 miliona i.j./dan).

Dani hemodijalize: 3 miliona i.j./dan onim danima kada se provodi hemodijaliza, koja se primenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dva puta dnevno.

CVVHF/CVVHDF

Kao kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Preporučuje se doziranje tri puta dnevno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nema podataka o primeni kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Savetuje se oprez kada se kolistimetat-natrijum primenjuje kod ovih pacijenata.

Starije osobe

Smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega.

Pedijatrijska populacija

Podaci koji podržavaju režim doziranja kod dece, vrlo su ograničeni. Prilikom odabira doze potrebno je uzeti u obzir zrelost bubrega. Doza se mora bazirati na telesnoj masi bez masnog tkiva.

Deca telesne mase ≤ 40kg

Doza od 75000-150000 i.j./kg/dan podeljena na 3 odvojene doze.

Kod dece telesne mase veće od 40 kg potrebno je razmotriti primenu preporuka za doziranje kod odraslih.

Kod dece sa cističnom fibrozom, prijavljena je primena doza od > 150000 i.j./kg/dan.

Nema podataka o primeni i visini udarne doze kod kritično bolesne dece.

Nisu uspostavljene preporuke za doziranje kod dece sa oštećenjem bubrežne funkcije.

Intratekalna i intraventrikularna primena

Na osnovu ograničenih podataka, kod odraslih pacijenata se preporučuju sledeće doze:

Intraventrikularni put

125000 i.j./dan

Intratekalno primenjene doze ne smeju biti veće od onih preporučenih za intraventrikularnu primenu.

Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje kod intratekalne i intraventrikularne primene kod dece.

Način primene

Lek Colistin Zentiva se primenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30-60 minuta.

Pacijenti sa ugrađenim venskim implatabilnim sistemom (engl. *totally implantable venous access device*, TIVAD), mogu podneti bolus injekciju do 2 miliona i.j. u 10 mL, koja se primenjuje minimalno 5 minuta (videti odeljak 6.6).

Kolistimetat-natrijum podleže hidrolizi u vodenom rastvoru na aktivnu supstancu kolistin. Prilikom pripreme doze, naročito kada je potrebno kombinovati veći broj bočica, rekonstitucija potrebne doze mora se sprovesti strogom primenom aseptične tehnike (videti odeljak 6.6).

Tabela za konverziju doze:

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

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

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

Tabela konverzije CMS-a

Jačina		≈ masa CMS-a (mg)*
i.j.	≈ mg CBA	
12500	0,4	1
150000	5	12
1000000	34	80
4500000	150	360
9000000	300	720

* Nominalna jačina aktivne supstance = 12500 i.j./mg

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

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

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

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

Potrebno je praćenje funkcije bubrega na početku lečenja i redovno za vreme trajanja terapije kod svih pacijenata. Dozu kolistimetat-natrijuma je potrebno prilagoditi u skladu sa klirensom kreatinina (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa hipovolemijom ili pacijenata koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (videti odeljke 4.5 i 4.8). U nekim ispitivanjima je prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem lečenja. Korist dugotrajnog lečenja je potrebno proceniti u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Natrijum

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

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potreban je poseban oprez kada se intravenski kolistimetat-natrijum primenjuje istovremeno sa potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lekovima.

Potreban je oprez kod istovremene primene sa drugim formulacijama kolistimetat-natrijuma jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

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

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

Zbog dejstva kolistina na oslobađanje acetilholina, nedepolarizujući mišićni relaksansi se kod pacijenata koji primaju kolistimetat-natrijum moraju primenjivati uz oprez jer bi njihovi efekti mogli biti produženi (videti odeljak 4.4).

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

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

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

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

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

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

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

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

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

Može se pojaviti i lokalna iritacija na mestu primene leka.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

Predoziranje može rezultirati neuromuskularnom blokadom koja može dovesti do slabosti mišića, apneje i moguće respiratornog aresta. Predoziranje takođe može uzrokovati akutnu insuficijenciju bubrega koju karakterišu smanjenje izlučivanja urina i povećanje serumskih koncentracija azota iz uree i kreatinina.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; polimiksini

ATC šifra: J01XB01

Mehanizam dejstva

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

Rezistencija

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

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

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Za polimiksine je poznato da imaju baktericidno dejstvo na osetljive bakterije koje zavisi od koncentracije. Smatra se da je fPIK/MIK u korelaciji s kliničkom efikasnošću.

Granične vrednosti prema EUCAST-u

	Osetljiv (S)	Rezistentan (R) ^a
<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

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

Osetljivost

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

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

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

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

Resorpcija iz gastrointestinalnog trakta se ne dešava u značajnoj meri kod zdravih osoba.

Distribucija

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

Eliminacija

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

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

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

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci o potencijalnoj genotoksičnosti su ograničeni, a podaci o karcinogenosti kolistimetat-natrijuma nedostaju. Kolistimetat-natrijum je pokazao je da indukuje hromozomske aberacije kod ljudskih limfocita, *in vitro*. Ovo dejstvo može biti povezano sa smanjenjem mitotičkog indeksa, što je takođe primećeno.

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

Nema drugih pretkliničkih bezbednosnih podataka od značaja koji bi bili dodatak bezbednosnim podacima dobijenim od pacijenata koji su bili izloženi kolistimetat-natrijumu i koji već nisu uključeni u druge delove ovog SmPC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Treba izbegavati mešanje rastvora kolistimetat-natrijuma sa drugim infuzijama/injekcijama.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Hidroliza kolistimetata se značajno povećava kada se rekonstituiše i razblaži ispod svoje kritične micelarne koncentracije od oko 80000 i.j./mL.

Ispod ove koncentracije rastvor se mora upotrebiti odmah.

Lek je nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida i sa koncentracijom $\geq 80,000$ IU/mL, u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24 sata, na temperaturi od 2°C do 8°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba upotrebiti odmah, osim ako metoda otvaranja/rekonstitucije/razblaživanja isključuje rizik od mikrobiološke kontaminacije. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja rastvora pre upotrebe su odgovornost korisnika. To obično ne bi trebalo da bude duže od 24 sata čuvano na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako lek nije rekonstituisan i rastvoren pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Rastvor za infuziju, koji je razblažen iznad originalnog volumena bočice i/ili sa koncentracijom < 80000 i.j./mL, mora se upotrebiti odmah.

Za rastvor za intratekalnu i intraventrikularnu primenu, rekonstituisani lek treba odmah upotrebiti.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja/prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

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

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla tipa I sa sivim čepom (20 mm) od hlorbutil gume sive boje, sa aluminijumskom kapicom i crvenim *flip-off* zatvaračem od polipropilena. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

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

Za bolus injekciju:

Sadržaj bočice rastvorite sa ne više od 10 mL vode za injekcije ili 0,9% rastvorom natrijum-hlorida.

Za infuziju:

Sadržaj rekonstituisane bočice može se razblažiti sa 50 mL 0,9% rastvorom natrijum-hlorida.

Kada se lek primenjuje intratekalnim i intravenskim putem, zapremina koja se primenjuje ne bi trebalo da bude veća od 1 mL (rekonstitusane koncentracije od 125000 i.j/mL)

Tokom rekonstitucije, lagano protresite da bi se izbegla pojava pene.

Nakon rekonstitucije, rastvor treba da bude bistar.

Rastvor je namenjen za jednokratnu upotrebu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

ZENTIVA PHARMA D.O.O.
Milentija Popovića 5v, sprat 2, Beograd – Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 000457003 2023

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

Datum prve dozvole: 07.11.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.09.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.