

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Natrijev kolistimetat Accord 1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 000 000 i.e., kar je približno enako 80 mg natrijevega kolistimetata.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel liofiliziran prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Natrijev kolistimetat Accord je indicirano pri odraslih in otrocih, vključno z novorojenčki, za zdravljenje resnih okužb, ki jih povzročajo izbrani aerobni gramnegativni patogeni, pri bolnikih z omejenimi možnostmi zdravljenja (glejte poglavja 4.2, 4.4, 4.8 in 5.1).

Pri zdravljenju je treba upoštevati uradne smernice glede ustrezne uporabe antibakterijskih učinkovin.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Pri odmerku in trajanju zdravljenja je treba upoštevati resnost okužbe in klinični odziv. Upoštevati je treba terapevtske smernice.

Odmerek je izražen v i.e. natrijevega kolistimetata (CMS). Na koncu tega poglavja je vključena pretvorbena tabela iz CMS v i.e. v mg CMS in v mg aktivnosti kolistinske baze (CBA).

Odmerjanje

Naslednji priporočeni odmerki temeljijo na omejenih podatkih o populacijski farmakokinetiki pri kritično bolnih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Odrasli in mladostniki

Vzdrževalni odmerek 9 000 000 i.e./dan v 2–3 deljenih odmerkih

Kritično bolnim bolnikom je treba dati začetni odmerek 9 000 000 i.e.

Najprimernejši časovni interval do prvega vzdrževalnega odmerka še ni bil določen.

Modeliranje kaže, da bi bili pri bolnikih z dobrim delovanjem ledvic v nekaterih primerih potrebni začetni in vzdrževalni odmerki do 12 000 000 i.e., vendar so klinične izkušnje s takšnimi odmerki zelo omejene, varnost pa ni bila ugotovljena.

Začetni odmerek velja za bolnike z normalnim in oslabljenim delovanjem ledvic, vključno z bolniki na nadomestnem zdravljenju ledvic.

Okvara ledvic

Pri okvari ledvic je potrebna prilagoditev odmerka, vendar so farmakokinetični podatki, ki so na voljo za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic, zelo omejeni.

Naslednje prilagoditve odmerka so predlagane kot smernice.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina < 50 ml/min je priporočljivo zmanjšanje odmerka:
Priporoča se odmerjanje dvakrat na dan.

očistek kreatinina (ml/min)	dnevni odmerek
< 50–30	5,5–7,5 000 000 i.e.
< 30–10	4,5–5,5 000 000 i.e.
< 10	3,5 000 000 i.e.

i.e. = mednarodne enote

Hemodializa in neprekinjena hemo(dia)filtracija

Zdi se, da se kolistin dializira s konvencionalno hemodializo in neprekinjeno vensko hemo(dia)filtracijo (CVVHF, CVVHDF). Podatki iz populacijskih farmakokinetičnih študij so izredno omejeni, pridobljeni pri zelo majhnem številu bolnikov na nadomestnem zdravljenju ledvic. Trdnih priporočil za odmerjanje ni mogoče podati. V poštev pridejo naslednji režimi.

Hemodializa

Dnevi brez HD: 2,25 000 000 i.e./dan (2,2–2,3 000 000 i.e./dan).

Dnevi s HD: Na dneve hemodialize je treba dati 3 000 000 i.e./dan po opravljeni hemodializi.

Priporočeno je odmerjanje dvakrat na dan.

CVVHF/ CVVHDF

Kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Priporočeno je odmerjanje trikrat na dan.

Okvara jeter

Za bolnike z okvaro jeter ni podatkov. Pri dajanju natrijevega kolistimetata pri teh bolnikih je priporočljiva previdnost.

Starejši

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic prilagoditve odmerkov niso potrebne.

Pediatrična populacija

Podatki, ki podpirajo režim odmerjanja pri pediatričnih bolnikih, so zelo omejeni. Pri izbiri odmerka je treba upoštevati razvitost ledvic. Odmerek mora temeljiti na telesni masi.

Otroci ≤ 40 kg

75 000–150 000 i.e. /kg/dan, razdeljenih v 3 odmerke.

Pri otrocih s telesno maso nad 40 kg je treba razmisliti o uporabi priporočila za odmerjanje za odrasle.

Pri otrocih s cistično fibrozo so poročali o uporabi odmerkov > 150 000 i.e./kg/dan.

Podatkov o uporabi ali velikosti polnilnega odmerka pri kritično bolnih otrocih ni.

Pri otrocih z okvarjenim delovanjem ledvic niso bila ugotovljena nobena priporočila za odmerjanje.

Intratekalna in intracerebroventrikularna uporaba

Na podlagi omejenih podatkov se pri odraslih priporoča naslednji odmerek:

Intracerebroventrikularni način

125 000 i.e./dan

Intratekalno uporabljene odmerke ne smejo presegati odmerkov, priporočenih za intracerebroventrikularno uporabo.

Pri otrocih za intratekalno in intracerebroventrikularno uporabo ni mogoče podati posebnih

priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Zdravilo Natrijev kolistimetat Accord je treba aplicirati intravensko kot počasno infuzijo v 30–60 minutah.

Bolniki s popolnoma vsajenim pripomočkom za venski dostop (TIVAD) lahko prenesejo bolusno injekcijo do 2 000 000 enot v 10 ml, ki se daje najmanj 5 minut (glejte poglavje 6.6).

Natrijev kolistimetat se v vodni raztopini hidrolizira v aktivno snov kolistin. Za pripravo odmerka, zlasti kadar je potrebna kombinacija več vial, je treba rekonstitucijo zahtevanega odmerka izvesti s strogo aseptično metodo (glejte poglavje 6.6).

Preglednica za pretvorbo odmerkov

V EU je treba odmerek natrijevega kolistimetata (CMS) predpisati in aplicirati le v i.e.. Na nalepki zdravila je navedeno število i.e. v viali.

Zaradi različnega izražanja odmerka v smislu jakosti je prihajalo do zmede in napak. V ZDA in drugih delih sveta je odmerek izražen v miligramih aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Naslednja pretvorbena preglednica je pripravljena informativno, vrednosti pa je treba obravnavati le kot nominalne in približne.

Preglednica za pretvorbo CMS

Jakost		≈ masa CMS (mg) *
i.e.	≈ 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 jakost učinkovine = 12 500 i.e./mg

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, kolistin ali druge polimiksine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Razmisliti je treba o sočasni uporabi intravenskega natrijevega kolistimetata z drugim antibakterijskim zdravilom, kadar koli je to mogoče, ob upoštevanju preostale dovzetnosti zdravljenih patogenov. Ker so poročali o razvoju odpornosti na intravenski kolistin, zlasti kadar se uporablja kot monoterapija, je treba razmisliti tudi o sočasni uporabi z drugim antibakterijskim zdravilom, da bi preprečili nastanek odpornosti.

Klinični podatki o učinkovitosti in varnosti intravenskega natrijevega kolistimetata so omejeni. Priporočeni odmerki pri vseh podpopulacijah prav tako temeljijo na omejenih podatkih (klinični in farmakokinetični/farmakodinamični podatki). Zlasti so omejeni podatki o varnosti pri uporabi visokih odmerkov (> 6 000 000 i.e./dan) in uporabi začetnega odmerka ter pri posebnih populacijah (bolniki z ledvično okvaro in pediatrična populacija). Natrijev kolistimetat se sme uporabljati le, kadar drugi, pogosteje predpisani antibiotiki niso učinkoviti ali niso primerni.

Pri vseh bolnikih je treba ob začetku zdravljenja in redno med zdravljenjem spremljati delovanje ledvic. Odmerek natrijevega kolistimetata je treba prilagoditi glede na očistek kreatinina (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s hipovolemijo ali tistih, ki prejema druga potencialno nefrotoksična zdravila, je tveganje za nefrotoksičnost kolistina večje (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

V nekaterih študijah so poročali, da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnim odmerkom in trajanjem zdravljenja. Korist podaljšane trajanja zdravljenja je treba uravnovežiti s potencialno povečanim tveganjem za toksičnost za ledvice.

Pediatrična populacija

Pri uporabi natrijevega kolistimetata pri dojenčkih, starih manj kot 1 leto, je potrebna previdnost, saj delovanje ledvic v tej starostni skupini še ni popolnoma razvito. Poleg tega učinek delovanja nerazvitih ledvic in presnove na pretvorbo natrijevega kolistimetata v kolistin ni znan.

V primeru alergijske reakcije je treba zdravljenje z natrijevim kolistimetatom prekiniti in izvesti ustrezne ukrepe.

Poročali so, da visoke serumske koncentracije natrijevega kolistimetata, ki so lahko povezane s prevelikim odmerjanjem ali nezmanjšanjem odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro, povzročajo nevrotoksične učinke, kot so obrazna parestezija, šibkost mišic, vrtoglavica, nejasen govor, vazomotorična nestabilnost, motnje vida, zmedenost, psihoza in apneja. Spremljati je treba perioralno parestezijo in parestezijo v okončinah, ki sta znaka prevelikega odmerjanja (glejte poglavje 4.9).

Znano je, da natrijev kolistimetat zmanjšuje presinaptično sproščanje acetilholina na živčno-mišičnem stiku, zato ga je treba pri bolnikih z miastenijo gravis uporabljati z največjo previdnostjo in le, če je to očitno potrebno.

Po intramuskularni uporabi natrijevega kolistimetata so poročali o zastoju dihanja. Slabše delovanje ledvic poveča možnost apneje in živčno-mišične blokade po uporabi natrijevega kolistimetata.

Pri bolnikih s porfirijo je treba natrijev kolistimetat uporabljati zelo previdno.

O kolitisu, povezanem z antibiotiki, in psevdomembranskem kolitisu so poročali pri skoraj vseh antibakterijskih zdravilih, pojavita pa se lahko tudi pri uporabi natrijevega kolistimetata. Glede na resnost sta lahko blaga do življenjsko nevarna. To diagnozo je treba upoštevati pri bolnikih, pri katerih se med uporabo natrijevega kolistimetata ali po njej pojavi driska (glejte poglavje 4.8). Razmisliti je treba o prekinitvi zdravljenja in uvedbi posebnega zdravljenja za *Clostridioides difficile*. Zdravila, ki zavirajo peristaltiko, se ne smejo uporabljati.

Pri intravenski uporabi natrijevega kolistimetata so pri otrocih in odraslih poročali o nekaj primerih psevdo-Bartterjevega sindroma. V primerih, kje obstaja sum, je treba začeti spremljati serumske elektrolite in izvajati ustrezno zdravljenje, vendar normalizacije elektrolitskega neravnovesja morda ne bo mogoče doseči brez prekinitve uporabe natrijevega kolistimetata.

Intravenski natrijev kolistimetat ne prehaja čez krvno-možgansko pregrado v klinično pomembnem obsegu. Uporaba intratekalnega ali intracerebroventrikularnega dajanja natrijevega kolistimetata pri zdravljenju meningitisa ni bila sistematično raziskana v kliničnih preskušanjih in je podprta le s poročili o primerih. Podatki, ki podpirajo odmerjanje, so zelo omejeni. Najpogosteje opaženi neželeni učinek uporabe CMS je bil aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8).

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sočasno uporabo intravenskega natrijevega kolistimetata z drugimi zdravili, ki so lahko nefrotoksična ali nevrotoksična, je treba izvajati zelo previdno. Kombinirano dajanje z zdravili, ki imajo toksične učinke na ledvice, poveča tveganje za nefrotoksičnost. Če je takšna kombinacija potrebna, je treba okrepiti spremljanje ledvic. Takšna zdravila so predvsem jodirana kontrastna sredstva, aminoglikozidni antibiotiki, kot so gentamicin, amikacin, netilmicin in tobramicin, organoplatinske spojine, metotreksat v velikih odmerkih, nekatera protivirusna zdravila (kot so

»ciklovirji«, foskarnet), pentamidin, ciklosporin ali takrolimus.

Pri sočasnem dajanju z antibiotiki iz skupine cefalosporinov se lahko poveča tveganje za nefrotoksičnost.

Pri sočasnem uporabi z drugimi pripravki natrijevega kolistimetata je potrebna previdnost, saj je izkušenj malo in obstaja možnost sumativne toksičnosti.

Študije medsebojnega delovanja *in vivo* niso bile izvedene. Mehanizem pretvorbe natrijevega kolistimetata v zdravilno učinkovino kolistin ni opisan. Prav tako ni znan mehanizem čistka kolistina, vključno z delovanjem ledvic. Natrijev kolistimetat ali kolistin v študijah *in vitro* v človeških hepatocitih nista povzročila aktivnosti nobenega od testiranih encimov P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 3A4/5).

Pri sočasnem dajanju natrijevega kolistimetata z zdravili, za katera je znano, da zavirajo ali inducirajo encime, ki presnavljajo zdravila, ali z zdravili, za katera je znano, da so substrati za mehanizme ledvičnega prenašalca, je treba upoštevati možnost interakcij med zdravili.

Zaradi vpliva kolistina na sproščanje acetilholina je treba pri bolnikih, ki prejemajo natrijev kolistimetat, nedepolarizirajoče mišične relaksante uporabljati previdno, saj se lahko njihovo delovanje podaljša (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z miastenijo gravis je treba sočasno zdravljenje z natrijevim kolistimetatom in makrolidi, kot sta azitromicin in klaritromicin, ali fluorokinoloni, kot sta norfloksacin in ciprofloksacin, izvajati previdno (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant

Sočasna uporaba kolistimetata s peroralnimi antikoagulantmi lahko poveča njegove antikoagulacijske učinke. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti prispevek kolistimetata k povečanju mednarodnega normaliziranega razmerja (INR – international normalised ratio). INR je treba pogosto spremljati med sočasno uporabo kolistimetata in peroralnih antikoagulantov in kmalu po njej.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov glede uporabe natrijevega kolistimetata pri nosečnicah. Študije z enkratnim odmerkom med nosečnostjo kažejo, da natrijev kolistimetat prehaja skozi placento, zato lahko obstaja tveganje za toksičnost za plod, če se nosečnicam dajejo ponavljajoči se odmerki. Študije na živalih so pokazale nezadostne rezultate glede vpliva natrijevega kolistimetata na razmnoževanje in razvoj (glejte poglavje 5.3, Predklinični podatki o varnosti). Natrijev kolistimetat se sme v nosečnosti uporabljati le, če korist za mater odtehta morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Natrijev kolistimetat se izloča v materino mleko. Dojenje med zdravljenjem ni priporočljivo.

Plodnost

Podatki o možnem vplivu natrijevega kolistimetata na plodnost ljudi niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Med parenteralnim zdravljenjem z natrijevim kolistimetatom se lahko pojavi nevrotoksičnost z možnostjo omotice, zmedenosti ali motenj vida. Bolnike je treba opozoriti, da v primeru pojava teh učinkov ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejše poročani neželeni učinek je okvara ledvične funkcije in redkeje odpoved ledvic, običajno po uporabi večjih odmerkov od priporočenih pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ali pri nezmanjšanju odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ali med sočasno uporabo z drugimi nefrotoksičnimi antibiotiki. Učinek je običajno reverzibilen ob prekinitvi zdravljenja, redko pa bo morda potrebna intervencija (nadomestno ledvično zdravljenje).

Poročali so, da visoke koncentracije natrijevega kolistimetata v serumu, ki so lahko povezane s prevelikim odmerjanjem ali nezmanjšanjem odmerka pri bolnikih z ledvično okvaro, povzročijo nevrotoksične učinke, kot so obrazna parestezija, mišična oslabelost, vrtoglavica, nejasen govor, vazomotorična nestabilnost, vidne motnje, zmedenost, psihoza in apneja. Sočasna uporaba z nedepolarizirajočimi mišičnimi relaksanti ali antibiotiki s podobnimi nevrotoksičnimi učinki lahko povzroči tudi nevrotoksičnost. Zmanjšanje odmerka natrijevega kolistimetata lahko ublaži simptome.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, kot so kožni izpuščaj in angiodem. Če se te reakcije pojavijo, je treba zdravljenje z natrijevim kolistimetatom prekiniti.

Neželeni učinki so spodaj navedeni v preglednici po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot zelo pogosti ($\geq 1/10$): pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$) in zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogostnost	Poročani neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	Neznana pogostnost	preobčutljivostne reakcije, kot sta izpuščaj na koži in angiodem
Bolezni živčevja	Zelo pogosti	nevrotoksičnost, kot so obrazna, ustna in perioralna parestezija, glavobol in mišična oslabelost
	Neznana pogostnost	omotica ataksija
Bolezni kože in podkožja	Zelo pogosti	srbenje
Bolezni sečil	Zelo pogosti	ledvična okvara, ki se kaže s povečanim kreatininom in/ali sečnino v krvi in/ali zmanjšanim ledvičnim očistkom kreatinina
	Redki	ledvična odpoved
Presnovne in prehranske motnje	Neznana pogostnost	Psevdo-Bartterjev sindrom*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Neznana pogostnost	reakcija na mestu injiciranja

* Glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči živčnomišično blokado, ki lahko privede do mišične šibkosti, apneje in morebitnega zastoja dihanja. Preveliko odmerjanje lahko povzroči tudi akutno ledvično odpoved, za katero je značilno zmanjšano izločanje urina in povečane serumske koncentracije BUN in kreatinina.

Posebnega antidota ni, zato je težave treba obvladati s podpornim zdravljenjem. Poskusimo lahko z ukrepi za hitrejšo izločanje kolistina, npr. manitolna diureza, podaljšana hemodializa ali peritonealna dializa, vendar učinkovitost ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, druge protimikrobne učinkovine, polimiksini, oznaka ATC: J01XB01

Mehanizem delovanja

Kolistin je ciklično polipeptidno protibakterijsko zdravilo iz skupine polimiksinov, ki deluje tako, da poškoduje celično membrano, zaradi česar so fiziološki učinki za bakterijo smrtni. Polimiksini so selektivni za aerobne Gram negativne bakterije, ki imajo hidrofobno zunanjo membrano.

Odpornost

Za odporne bakterije je značilna sprememba fosfatnih skupin lipopolisaharida, ki se nadomestijo z etanolaminom ali aminoarabinozo. Naravno odporne Gram negativne bakterije, kot sta *Proteus mirabilis* in *Burkholderia cepacia*, kažejo popolno zamenjavo lipidnega fosfata z etanolaminom ali aminoarabinozo.

Pričakuje se navzkrižna odpornost med kolistinom (polimiksin E) in polimiksinom B. Ker se mehanizem delovanja polimiksinov razlikuje od mehanizma delovanja drugih protibakterijskih zdravil, ni pričakovati, da bi odpornost na kolistin in polimiksin samo na podlagi zgoraj navedenega mehanizma povzročila odpornost na druge razrede zdravil.

Razmerje farmakokinetike/farmakodinamike

Poročali so, da imajo polimiksini od koncentracije odvisen baktericidni učinek na občutljive bakterije. Razmerje FAUC/MIK naj bi bilo povezano s klinično učinkovitostjo.

Razmejitvene vrednosti za določanje občutljivosti

Kriterije za interpretacijo testiranja občutljivosti, MIK (minimalna inhibitorna koncentracija), za kolistin je določil odbor *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) in so navedeni tukaj:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Občutljivost

Razširjenost pridobljene odpornosti se lahko pri izbranih vrstah geografsko in časovno razlikuje, zato so lokalne informacije o odpornosti zaželeno, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Po potrebi je treba poiskati strokovni nasvet, kadar je lokalna razširjenost odpornosti takšna, da je uporabnost sredstva pri vsaj nekaterih vrstah okužb vprašljiva.

Običajno občutljive vrste
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste, pri katerih je pridobljena odpornost lahko problematična
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (prej <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Naravno odporni organizmi
<i>Burkholderia cepacia</i> in povezane vrste. <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Podatki o farmakokinetiki natrijevega kolistimetata (CMS) in kolistina so omejeni. Obstajajo indikacije, da se farmakokinetika pri kritično bolnih bolnikih razlikuje od farmakokinetike pri bolnikih z manj hudimi fiziološkimi motnjami in pri zdravih prostovoljcih. Naslednji podatki temeljijo na študijah z uporabo HPLC za določanje plazemskih koncentracij CMS/kolistina.

Po infuziji natrijevega kolistimetata se neaktivno predzdravilo pretvori v aktivni kolistin. Pokazalo se je, da se najvišje plazemske koncentracije kolistina pri kritično bolnih bolnikih pojavijo z zamikom do 7 ur po uporabi natrijevega kolistimetata.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve kolistina pri zdravih osebah je majhen in približno ustreza zunajcelični tekočini (ECF). Pri kritično bolnih osebah se volumen porazdelitve ustrezno poveča. Vezava na beljakovine je zmerna in se pri višjih koncentracijah zmanjša. V odsotnosti vnetja možganske ovojnice je penetracija v cerebrospinalno tekočino (CSF) minimalna, vendar se ob prisotnosti vnetja možganske ovojnice poveča.

CMS in kolistin imata linearno farmakokinetiko v razponu klinično pomembnih odmerkov.

Izločanje

Ocenjuje se, da se pri zdravih osebah približno 30 % natrijevega kolistimetata pretvori v kolistin, njegov očistek pa je odvisen od očistka kreatinina in z zmanjšanjem delovanja ledvic se večji del CMS pretvori v kolistin. Pri bolnikih z zelo slabim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je obseg pretvorbe lahko celo 60 do 70 %. CMS se izloča predvsem preko ledvic z glomerularno filtracijo. Pri zdravih osebah se 60 % do 70 % CMS v 24 urah izloči v nespremenjeni obliki z urinom.

Izločanje aktivnega kolistina ni popolnoma opredeljeno. Kolistin je podvržen obsežni ledvični tubularni reabsorpciji in se lahko izloči neledvično ali pa je podvržen ledvični presnovi z možnostjo kopičenja v ledvicah. Očistek kolistina se zmanjša pri ledvični okvari, verjetno zaradi povečane pretvorbe CMS.

Poročajo, da je razpolovni čas kolistina pri zdravih osebah in tistih s cistično fibrozo približno 3 ure oziroma 4 ure, s skupnim očistkom približno 3 l/h. Pri kritično bolnih bolnikih so poročali, da je razpolovna doba podaljšana na približno 9–18 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki o potencialni genotoksičnosti so omejeni, podatki o kancerogenosti natrijevega kolistimetata pa manjkajo. Pokazalo se je, da natrijev kolistimetat povzroča kromosomske aberacije v človeških limfocitih in vitro. Ta učinek je lahko povezan z zmanjšanjem mitotičnega indeksa, ki so ga prav tako opazili.

Študije reproduktivne toksičnosti na podganah in miših ne kažejo na teratogene lastnosti. Vendar je natrijev kolistimetat, ki so ga med organogenezo kuncem intramuskularno dajali v odmerkih 4,15 in 9,3 mg/kg, pri 2,6 oziroma 2,9 % plodov povzročil talipes varus. Ti odmerki so 0,5- in 1,2-krat večji od največjega dnevnega odmerka za človeka. Poleg tega se je pri 9,3 mg/kg pojavila povečana resorpcija.

Ni drugih predkliničnih podatkov o varnosti, ki bi bili pomembni za zdravnika, ki predpiše zdravilo, in bi dopolnili podatke o varnosti, pridobljene na podlagi izpostavljenosti bolnikov že vključene v druga poglavja Povzetka glavnih značilnosti zdravila (SPC).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Izogibati se je treba mešanim infuzijam in injekcijam, ki vključujejo natrijev kolistimetat.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala:
2 leti.

Rekonstituirane raztopine:

Hidroliza kolistimetata se znatno poveča, če ga rekonstituiramo in razredčimo pod kritično micelno koncentracijo, ki znaša približno 80 000 i.e. na ml. Raztopine pod to koncentracijo je treba takoj uporabiti.

Za raztopine za bolusno injekcijo je bila dokazana kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine v originalni viali s koncentracijo $\geq 80\,000$ i.e./ml za 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C.

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo takoj uporabiti, razen če metoda odpiranja/rekonstitucije/redčenja izključuje tveganje mikrobiološke kontaminacije. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik.

Raztopine za infundiranje, ki so bile razredčene preko originalnega volumna vial in/ali s koncentracijo $< 80\,000$ i.e./ml, je treba uporabiti takoj.

Pri raztopinah za intratekalno in intracerebroventrikularno uporabo je treba rekonstituirani izdelek uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji/redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Natrijev kolistimetat Accord 1 000 000 i.e. prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Natrijev kolistimetat Accord je na voljo v 10 ml stekleni viali tipa I s sivim bromobutilnim gumijastim zamaškom in rdečo aluminijasto dvižno zaporko.

Pakiranja po 1 vialo in 10 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Za bolusno injekcijo:

Vsebino vial rekonstituirajte z največ 10 ml vode za injiciranje ali z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino

natrijevega klorida.

Za infundiranje:

Vsebino rekonstituirane vial se lahko razredči, običajno s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida.

Pri intratekalni in intracerebroventrikularni uporabi količina ne sme presegati 1 ml (rekonstituirana koncentracija 125 000 i.e./ml).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Videz raztopine po rekonstituciji mora biti bistra brezbarvna do blede rumena raztopina brez vidnih delcev. Rekonstitucija je končana v manj kot 3 minutah.

Raztopine so namenjene samo za enkratno uporabo, preostalo raztopino je treba zavreči.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Taśmowa 7
02-677 Varšava
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/24/03149/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. 11. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

8. 11. 2025