

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Colistimethate Noridem 1 MIU prášok na injekčný/infúzny roztok
Colistimethate Noridem 2 MIU prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 milión IU (MIU) sodnej soli kolistimetátu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 2 milióny IU sodnej soli kolistimetátu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok.

Biely až sivobiely prášok.

pH jednej injekčnej liekovky s práškom obsahujúcim 1 milión IU sodnej soli kolistimetátu v 10 ml:
6,5 – 8,5

pH jednej injekčnej liekovky s práškom obsahujúcim 2 milióny IU sodnej soli kolistimetátu v 10 ml:
6,5 – 8,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Colistimethate Noridem je indikovaný dospelým a deťom, vrátane novorodencov na liečbu závažných infekcií spôsobených niektorými aeróbnymi gramnegatívnymi patogénmi u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Do úvahy sa má vziať oficiálne usmernenie o náležitom používaní antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka, ktorá sa má podať a dĺžka liečby majú zohľadniť závažnosť infekcie a tiež klinickú odpoveď. Terapeutické postupy majú byť dodržané.

Dávka je vyjadrená v medzinárodných jednotkách (IU) sodnej soli kolistimetátu (*colistimethate sodium*, CMS). Konverzná tabuľka CMS uvádzaného v jednotkách IU na CMS v mg a tiež na mg aktivity kolistínovej bázy (*colistin base activity*, CBA) je zaradená na konci tejto časti.

Nasledovné odporúčané dávky vychádzajú z obmedzených populačných farmakokinetických údajov u závažne chorých pacientov (pozri časť 4.4):

Dospelí a dospievajúci

Udržiavacia dávka je 9 miliónov IU/deň v 2 - 3 rozdelených dávkach.

U závažne chorých pacientov sa má podať úvodná dávka 9 miliónov IU. Najvhodnejší časový interval pre prvú udržiavaciu dávku nebol stanovený.

Modelové príklady naznačujú, že v niektorých prípadoch môžu byť u pacientov s dobrou funkciou obličiek potrebné úvodné a udržiavacie dávky až do 12 miliónov IU. Klinické skúsenosti s takými dávkami sú však výrazne obmedzené a bezpečnosť nebola stanovená.

Úvodná dávka sa podáva pacientom s normálnou a zníženou funkciou obličiek, vrátane tých, ktorí podstupujú liečbu nahradzujúcu funkciu obličiek.

Osobitné populácie

Starší ľudia

U starších ľudí s normálnou funkciou obličiek sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné.

Porucha funkcie obličiek

Úpravy dávky pri poruche funkcie obličiek sú potrebné, ale farmakokinetické údaje dostupné pre pacientov s poruchou funkcie obličiek sú veľmi obmedzené.

Ako usmernenie sa odporúčajú nasledovné úpravy dávok.

Zníženia dávky sa odporúčajú u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min:

Odporúčané dávkovanie je dvakrát denne.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Denná dávka
< 50 – 30	5,5 – 7,5 miliónov IU
< 30 – 10	4,5 – 5,5 miliónov IU
< 10	3,5 miliónov IU

Hemodialýza a nepretržitá hemo(dia)filtrácia

Kolistín sa javí ako dialyzovateľný pomocou konvenčnej hemodialýzy, a kontinuálnej venovenóznej hemo(dia)filtrácie (*continuous venovenous haemo(dia)filtration* - CVVHF, CVVHDF). K dispozícii je výrazne obmedzené množstvo údajov z farmakokinetických populačných štúdií, od veľmi malého počtu pacientov, ktorí podstupovali liečbu nahradzujúcu funkciu obličiek. Stabilnú odporúčanú dávku nemožno stanoviť. Majú sa zväžiť nasledovné režimy.

Hemodialýza

Dni bez hemodialýzy: 2,25 miliónov IU/deň (2,2 – 2,3 miliónov IU/deň).

V deň hemodialýzy: 3 milióny IU/deň počas hemodialyzačných dní, má sa podať po hemodialýze.

Odporúčané dávkovanie je dvakrát denne.

CVVHF/CVVHDF

Ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Odporúčané dávkovanie je trikrát denne.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s poruchou funkcie pečene. Pri podávaní sodnej soli kolistimetátu týmto pacientom sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Údaje potvrdzujúce dávkovací režim u pediatrických pacientov sú veľmi obmedzené. Pri výbere dávky je potrebné vziať do úvahy obličkovú zrelosť. Dávka sa určí v závislosti od telesnej hmotnosti.

Deti ≤ 40 kg

75 000 – 150 000 IU/kg/deň rozdelených do 3 dávok.

U detí s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg sa má zväžiť použitie dávkovacích odporúčaní pre dospelých.

Použitie dávok > 150 000 IU/kg/deň bolo hlásené u detí s cystickou fibrózou.

Nie sú k dispozícii údaje o použití ani o veľkosti úvodnej dávky u závažne chorých detí.

U detí s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávky.

Intratekálne a intracerebroventrikulárne podávanie

U dospelých sa odporúča nasledovné dávkovanie vyplývajúce z obmedzených údajov:

Intracerebroventrikulárna cesta podávania
125 000 IU/deň

Intratekálne podávané dávky nemajú presiahnuť tie, ktoré sú odporúčané pre intracerebroventrikulárne použitie.

U detí nemožno stanoviť žiadne špecifické odporúčané dávkovanie pre intratekálne a intracerebroventrikulárne cesty podávania.

Spôsob podávania

Intravenózne, intratekálne alebo intracerebroventrikulárne použitie.

Colistimethate Noridem sa podáva intravenózne ako pomalá infúzia počas 30 – 60 min.

Pacienti so zavedeným úplne implantovateľným zariadením na prístup k žile (*totally implantable venous access device*, TIVAD) môžu tolerovať bolusovú injekciu až do 2 milióny IU v 10 ml podávanú počas minimálne 5 minút (pozri časť 6.6).

Sodná soľ kolistimetátu vo vodnom roztoku hydrolyzuje na liečivo kolistín. Pri príprave dávky, najmä ak je potrebná kombinácia väčšieho počtu injekčných liekoviek, sa musí rekonštitúcia potrebnej dávky vykonať použitím prísne aseptickej techniky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Konverzná tabuľka týkajúca sa dávky:

V Európskej únii sa musí dávka sodnej soli kolistimetátu (CMS) predpisovať a podávať iba v IU. Označenie obalu lieku uvádza množstvo IU v injekčnej liekovke.

Vyskytli sa nejasnosti a chyby pri liečbe z dôvodu rôznych vyjadrení dávky, čo sa týka sily. V Spojených štátoch amerických a v iných častiach sveta sa dávka vyjadruje v miligramoch aktivity kolistínovej bázy (mg CBA).

Nasledovná konverzná tabuľka je pripravená pre informáciu a hodnoty sa musia považovať za nominálne a iba približné.

Konverzná tabuľka pre CMS

Sila		≈ hmotnosť CMS (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

*Nominálna sila liečiva = 12 500 IU/mg

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na sodnú soľ kolistimetátu, kolistín alebo na iné polymyxíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vždy keď je to možné, má sa zväziť súbežné intravenózne podávanie sodnej soli kolistimetátu s inou antibakteriálnou látkou a má sa zohľadniť zostávajúca citlivosť patogénov počas liečby. Keďže bol zaznamenaný nárast rezistencie na intravenózne podávaný kolistín, najmä keď sa používa v monoterapii, má sa zväziť aj súbežné podávanie s inými antibiotikami, aby sa predišlo vzniku rezistencie.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti intravenózne podanej sodnej soli kolistimetátu. Odporúčané dávky vo všetkých podskupinách (pacientov) tiež vychádzajú z obmedzených údajov (klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje). K dispozícii sú najmä obmedzené údaje o bezpečnosti používania vysokých dávok (> 6 miliónov IU/deň) a o použití úvodnej dávky a pre osobitné skupiny pacientov (pacienti s poruchou funkcie obličiek a pediatrika populácia). Sodná soľ kolistimetátu sa môže používať iba vtedy, ak bežne predpisované antibiotiká sú neúčinné alebo nevhodné.

U detí a dospelých bolo hlásených niekoľko prípadov Pseudo-Barterovho syndrómu pri intravenóznom použití kolistimetátu sodného. Pri podozrení sa má začať monitorovanie sérových elektrolytov a má sa zaviesť primeraná liečba, normalizácia nerovnováhy elektrolytov sa však nemusí dosiahnuť, ak sa nepreruší používanie kolistimetátu sodného.

U všetkých pacientov sa má na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sledovať funkcia obličiek. Dávka sodnej soli kolistimetátu sa má upraviť podľa klirensu kreatinínu (pozri časť 4.2). Kolistín zvyšuje riziko nefrotoxicity u pacientov, ktorí sú hypovolemickí alebo u tých, ktorí dostávajú iné potenciálne nefrotoxické lieky (pozri časti 4.5 a 4.8). V niektorých štúdiách bola hlásená nefrotoxicita v súvislosti s kumuláciou dávky a dĺžkou liečby. Prínos z predĺženého trvania liečby má byť vyvážený v porovnaní s potenciálnym zvýšeným rizikom renálnej toxicity.

Pri podávaní sodnej soli kolistimetátu dojčatám mladším ako 1 rok sa vyžaduje opatrnosť, pretože v tejto vekovej skupine nie je funkcia obličiek úplne vyvinutá. Okrem toho, vplyv nevyvinutej funkcie obličiek a metabolizmu na konverziu sodnej soli kolistimetátu na kolistín nie je známy.

V prípade alergickej reakcie sa musí liečba sodnou soľou kolistimetátu ukončiť a musia byť vykonané vhodné opatrenia.

Vysoké koncentrácie sodnej soli kolistimetátu v sére, ktoré môžu byť spojené s predávkovaním alebo znížením dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viedli k neurotoxickým účinkom ako napr. faciálna parestézia, svalová slabosť, vertigo, zle zrozumiteľná reč, vazomotorická nestabilita, poruchy videnia, zmätenosť, psychóza a apnoe. Pri periorálnej parestézii a parestézii v končatinách, ktoré sú prejavom predávkovania (pozri časť 4.9), sa má vykonávať monitorovanie.

Je známe, že sodná soľ kolistimetátu znižuje presynaptické uvoľňovanie acetylcholínu pri nervovo-svalovom spojení, a preto sa má u pacientov s myasténiou gravis použiť s maximálnou opatrnosťou a iba ak je evidentne potrebná.

Po intramuskulárnom podaní sodnej soli kolistimetátu bola hlásená zástava dýchania. Zhoršená funkcia obličiek zvyšuje po podaní sodnej soli kolistimetátu pravdepodobnosť apnoe a nervovosvalovej blokády.

Sodná soľ kolistimetátu sa má u pacientov s porfýriou používať s veľmi veľkou opatrnosťou.

Takmer u všetkých antibiotík bola hlásená kolitída a pseudomembranózna kolitída spojená s užívaním antibiotík a môže sa vyskytnúť aj pri sodnej soli kolistimetátu. Rozsah závažnosti môže byť od miernej až po život ohrozujúcu. Je dôležité zväziť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa objavila hnačka počas alebo po podaní sodnej soli kolistimetátu (pozri časť 4.8). Má sa zväziť prerušenie liečby a podanie špecifickej liečby proti *Clostridium difficile*. Lieky potláčajúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Intravenózne podaná sodná soľ kolistimetátu neprestupuje hematoencefalickou bariérou v klinicky významnom rozsahu. Intratekálne alebo intraventrikulárne použitie sodnej soli kolistimetátu pri liečbe meningitídy nebolo v klinických skúšaních systematicky skúmané a je podložené iba hláseniami o jednotlivých prípadoch. Údaje, ktoré potvrdzujú dávkovanie sú veľmi obmedzené. Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom podania CMS bola aseptická meningitída (pozri časť 4.8).

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie intravenózne sodnej soli kolistimetátu s inými liekmi, ktoré sú potenciálne nefrotoxické alebo neurotoxické sa má vykonávať s veľkou opatnosťou.

Súbežné používanie ďalších liekových foriem sodnej soli kolistimetátu sa má uskutočňovať s opatnosťou, pretože je málo skúseností a pravdepodobnosť kumulatívnej toxicity.

Neboli vykonané žiadne *in vivo* interakčné štúdie. Mechanizmus konverzie sodnej soli kolistimetátu na liečivo kolistín nie je popísaný. Mechanizmus klérensu kolistínu, vrátane spracovania obličkou, je tiež neznámy. Sodná soľ kolistimetátu alebo kolistín neaktivoval žiaden P 450 (CYP) enzým skúšaný (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) v *in vitro* štúdiách ľudských hepatocytov.

Treba mať na pamäti potenciálne interakcie medzi dvoma liekmi, keď sa sodná soľ kolistimetátu súbežne podáva s liekmi, ktoré sú známe tým, že inhibujú alebo indukujú enzýmy metabolizujúce lieky alebo lieky známe ako substráty pre obličkový transport.

Vzhľadom na vplyv kolistínu na uvoľňovanie acetylcholínu, sa majú nedepolarizujúce svalové relaxanciá používať s opatnosťou u pacientov dostávajúcich sodnú soľ kolistimetátu, pretože ich účinky môžu byť predĺžené (pozri časť 4.4).

U pacientov s myasténiou gravis sa má súbežná liečba so sodnou soľou kolistimetátu a makrolidmi ako napr. azitromycín a klaritromycín alebo fluórchinolónmi ako napr. norfloxacin a ciprofloxacín vykonávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu sodnej soli kolistimetátu s inými liekmi s neurotoxickým a/alebo nefrotoxickým potenciálom. Patria k nim aminoglykozidové antibiotiká ako gentamicín, amikacín, netilmicín a tobramycín. Pri súbežnom podávaní cefalosporínových antibiotík sa môže zvýšiť riziko nefrotoxicity.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sodnej soli kolistimetátu u gravidných žien. Štúdie po podaní jednorazovej dávky gravidným ženám preukázali, že sodná soľ kolistimetátu prestupuje cez placentárnu bariéru, a ak sa gravidným ženám podajú opakované dávky, existuje riziko toxicity pre plod. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska vplyvu sodnej soli kolistimetátu na reprodukčnú toxicitu a vývoj (pozri časť 5.3 *Predklinické údaje o bezpečnosti*). Sodná soľ kolistimetátu sa počas gravidity má použiť len vtedy, ak prínos pre matku preváži nad potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Sodná soľ kolistimetátu sa vylučuje do ľudského mlieka, a preto sa dojčenie neodporúča.

Fertilita

Údaje o možnom vplyve sodnej soli kolistimetátu na ľudskú fertilitu nie sú dostupné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Počas parenterálnej liečby sodnou soľou kolistimetátu sa môže objaviť neurotoxicita s možným výskytom závratov, zmätenosti a porúch videnia. Pacienti majú byť upozornení, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, keď sa tieto účinky objavajú.

4.8 Nežiaduce účinky

Pravdepodobnosť výskytu nežiaducich účinkov môže súvisieť s vekom, funkciou obličiek a stavom pacienta.

Neurologické účinky boli hlásené až u 27 % pacientov s cystickou fibrózou. Zvyčajne sú mierne a uplynú počas alebo krátko po ukončení liečby.

Neurotoxicita môže súvisieť s predávkovaním, zanedbaním zníženia dávky pacientom s nedostatočnou funkciou obličiek a súbežným používaním buď neuromuskulárnych blokátorov alebo iných liekov s podobnými neurologickými účinkami. Znižovanie dávky môže zmierniť príznaky. Účinky môžu zahŕňať apnoe, prechodné senzorické poruchy (ako sú parestézia tváre a vertigo) a zriedkavejšie vazomotorickú nestabilitu, nezrozumiteľnú reč, poruchy zraku, zmätenosť alebo psychózu.

Pseudo-Bartterov syndróm bol hlásený po intravenóznom podaní kolistimetátu sodného s neznámou frekvenciou (pozri časť 4.4).

Boli hlásené nežiaduce účinky na funkciu obličiek, zvyčajne po použití vyšších dávok ako sú odporúčané u pacientov s normálnou funkciou obličiek, alebo zanedbaním zníženia dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, alebo počas súbežného používania s inými nefrotoxickými liekmi. Účinky sú zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby.

U pacientov s cystickou fibrózou liečených v rámci odporúčaného dávkovacieho rozmedzia sa nefrotoxicita objavuje zriedkavo (menej ako 1 %). U vážne chorých hospitalizovaných pacientov, ktorí netrpia cystickou fibrózou, boli prejavy nefrotoxicity hlásené približne v 20 % prípadov.

Boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane kožnej vyrážky a liekovej horúčky. Ak sa vyskytnú, liečba sa musí ukončiť.

V mieste vpichu injekcie sa môže objaviť lokálne podráždenie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť ako neuromuskulárna blokáda, ktorá môže viesť k svalovej slabosti, apnoe a novej zástave dýchania. Predávkovanie môže tiež spôsobiť akútne zlyhanie obličiek charakterizované znížením vylučovania moču a zvýšenými koncentraciami BUN a kreatinínu v sére.

Neexistuje špecifické antidotum, aplikuje sa podporná liečba. Je možné skúsiť opatrenia na zvýšenie rýchlosti eliminácie kolistínu, napr. diurézu manitolom, predĺženú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu ale ich účinnosť nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálna liečivá, polymyxíny

ATC kód: J01XB01

Mechanizmus účinku

Kolistín je cyklické polypeptidové antibiotikum patriace do skupiny polymyxínov. Polymyxíny účinkujú tak, že poškodzujú bunkovú membránu a výsledné fyziologické účinky sú pre baktériu smrteľné. Polymyxíny pôsobia selektívne na aeróbne gramnegatívne baktérie, ktoré majú hydrofóbnu vonkajšiu membránu.

Rezistencia

Rezistentné baktérie sú charakterizované zmenou fosfátových skupín lipopolysacharidov, ktoré sa substituujú etanolamínom alebo amínoarabínózou. Prirodzene rezistentné gramnegatívne baktérie, ako napr. *Proteus mirabilis* a *Burkholderia cepacia* vykazujú úplnú substitúciu ich lipidových fosfátov etanolamínom alebo amínoarabínózou.

Skrížená rezistencia medzi kolistínom (polymyxín E) a polymyxínom B je očakávaná. Keďže mechanizmus účinku polymyxínov je iný ako mechanizmus účinku ostatných antibiotík, neočakáva sa, že rezistencia na kolistín a polymyxín samotným vyššie zmieneným mechanizmom vyústi do rezistencie na iné skupiny liekov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Bol hlásený baktericídny účinok polymyxínov na citlivé baktérie závislý od koncentrácie. Pomer fAUC/MIC je vo vzájomnom vzťahu s klinickým účinkom.

EUCAST hraničné hodnoty		
	Citlivý (<i>susceptible/S</i>)	Rezistentný (R) ^a
<i>Acinetobacter spp</i> ^b	(≤ 2 mg/l)	(> 2 mg/l)
<i>Enterobacterales</i> ^b	(≤ 2 mg/l)	(> 2 mg/l)
<i>Pseudomonas spp</i> ^b	(≤ 4 mg/l)	(> 4 mg/l)

^a Hraničné hodnoty sa vzťahujú na dávkovanie 4,5 miliónov IU × 2. Môže byť potrebná úvodná dávka (9 miliónov IU).

^b Stanovenie MIC kolistínu sa má vykonať mikroriedením bujónu. Kontrola kvality sa musí vykonať s citlivým kmeňom QC (*E. coli* ATCC 25922 alebo *P. aeruginosa* ATCC 27853) a *E. coli* NCTC 13846 rezistentným na kolistín (pozitívny mcr-1).

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a v čase pre vybrané kmene a lokálna informácia o rezistencii je potrebná, najmä pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyžiadať rada odborníka, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že je prínos liečiva u aspoň niektorých typov infekcií sporný.

Často citlivé kmene
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella spp.</i>
Kmene, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (pôvodne <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)

Prirodzene rezistentné organizmy
<i>Burkholderia cepacia</i> a súvisiace kmene
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Informácie o farmakokinetike sodnej soli kolistimetátu (CMS) a kolistínu sú obmedzené. Existujú indikácie, že farmakokinetika u závažne chorých pacientov sa líši od tej u pacientov s menej závažnou fyziologickou poruchou a od tej u zdravých dobrovoľníkov. Nasledujúce údaje vyplývajú zo štúdií, v ktorých sa na stanovenie plazmatických koncentrácií CMS/kolistínu používala HPLC.

Po infúzii sodnej soli kolistimetátu sa neaktívne proliečivo premieňa na aktívny kolistín. Preukázalo sa, že u závažne chorých pacientov sa maximálne plazmatické koncentrácie kolistínu dosahujú s oneskorením až do 7 hodín od podania sodnej soli kolistimetátu.

Absorpcia z gastrointestinálneho traktu sa u normálnych jedincov vo významnom rozsahu nedokázala.

Distribúcia

Distribučný objem kolistínu u zdravých jedincov je nízky a zodpovedá približne extracelulárnej tekutine (*extracellular fluid*, ECF). Distribučný objem je u závažne chorých jedincov významne zväčšený. Väzba na bielkoviny je stredná a pri vyšších koncentráciách klesá. Ak nie je prítomný meningeálny zápal, penetrácia do cerebrospinálnej tekutiny (*cerebrospinal fluid*, CSF) je minimálna, ale pri meningeálnom zápale sa zvyšuje.

Pri klinicky významnom rozsahu dávky vykazuje aj CMS aj kolistín lineárnu farmakokinetiku.

Eliminácia

Odhaduje sa, že u zdravých jedincov sa približne 30 % sodnej soli kolistimetátu premieňa na kolistín, jeho klírens závisí od klírensu kreatinínu a so znižujúcou sa funkciou obličiek sa väčšia časť CMS konvertuje na kolistín. U pacientov s veľmi slabou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) môže byť rozsah konverzie až 60 – 70 %. CMS sa eliminuje prevažne obličkami cestou glomerulárnej filtrácie. U zdravých jedincov sa 60 – 70 % CMS vylúči v nezmenenej forme v moči počas 24 hodín.

Eliminácia aktívneho kolistínu nie je úplne popísaná. Kolistín podlieha extenzívnej renálnej tubulárnej reabsorpcii a môže byť eliminovaný buď mimo obličiek alebo podstupuje renálny metabolizmus s možnosťou renálnej akumulácie. Klírens kolistínu klesá pri poruche funkcie obličiek, možno kvôli zvýšenej konverzii CMS.

Eliminačný polčas kolistínu u zdravých jedincov zodpovedá približne 3 hodinám a u pacientov s cystickou fibrózou 4 hodinám, s celkovým klírensom okolo 3 l/h. U závažne chorých pacientov bol zaznamenaný predĺžený eliminačný polčas približne na 9 – 18 hod.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje o potenciálnej genotoxicite sú obmedzené a údaje o karcinogenite sodnej soli kolistimetátu nie sú k dispozícii. Preukázalo sa, že sodná soľ kolistimetátu *in vitro* indukuje chromozomálne aberácie ľudských lymfocytov. Tento účinok môže súvisieť so zníženým mitotickým indexom, ktorý bol tiež pozorovaný.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a myšiach nenaznačujú teratogénne vlastnosti. Avšak dávky sodnej soli kolistimetátu v množstve 4,15 a 9,3 mg/kg podávané králikom intramuskulárne počas organogenézy viedli k chybnému postaveniu nohy (tzv. *talipes varus*) u 2,6 a 2,9 % plodov. Tieto dávky prevyšujú maximálnu dennú dávku pre človeka 0,5 a 1,2-násobne. Okrem toho sa pri 9,3 mg/kg objavila zvýšená resorpcia.

K dispozícii nie sú iné predklinické údaje o bezpečnosti dôležité pre predpisujúceho lekára, ktoré by doplnili údaje o bezpečnosti odvodené od expozície pacienta a nie sú už zahrnuté v iných častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Je potrebné sa vyhnúť príprave zmiešaných infúzií a injekcií s obsahom sodnej soli kolistimetátu.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rekonštituovaný/zriedený roztok

Hydrolyza kolistimetátu je výrazne vyššia po rekonštitúcii a zriedení na koncentráciu nižšiu ako je kritická micelárna koncentrácia, čo je približne 80 000 IU/ml.

Roztoky s menšou koncentráciou ako je táto, majú byť použité okamžite.

U roztokov pre bolusovú injekciu bola chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku v pôvodnej injekčnej liekovke s koncentráciou $\geq 80\,000$ IU/ml preukázaná pre:

- 1 milión IU počas 3 hodín pri 2 – 8 °C, ak bol rozpustený v 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo vody na injekcie.
- 2 milióny IU počas 3 hodín pri 2 – 8 °C, ak bol rozpustený v 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo vody na injekcie.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/ rekonštitúcie/ riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má ihneď použiť.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ.

Roztoky na infúziu, ktoré boli zriedené mimo pôvodný objem injekčnej liekovky a/alebo s koncentráciou $< 80\,000$ IU/ml, majú byť použité okamžite.

Rekonštituované roztoky na intratekálne a intracerebroventrikulárne podanie majú byť použité ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 milión IU: Číra injekčná liekovka zo skla typu I s objemom > 10 ml uzavretá s 20 mm brómbutylovou gumenou zátkou a utesnená s 20 mm bielym odtrhávacím plastovým uzáverom a hliníkovým diskom.

2 milióny IU: Číra injekčná liekovka zo skla typu I s objemom > 10 ml uzavretá s 20 mm brómbutylovou gumenou zátkou a utesnená s 20 mm oranžovým odtrhávacím plastovým uzáverom a hliníkovým diskom.

Veľkosti balenia: 1, 10 a 30 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na prípravu roztoku na injekciu/infúziu

Podanie bolusovou injekciou:

Obsah injekčnej liekovky rekonštituujte s nie viac ako 10 ml vody na injekciu alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Podanie infúziou:

Obsah rekonštituovanej injekčnej liekovky sa môže zriediť, zvyčajne s 50 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Pri intratekálnom a intracerebroventrikulárnom podaní nesmie podaný objem presiahnuť 1 ml (koncentrácia rekonštituovaného roztoku 125 000 IU/ml).

Roztok je po rekonštitúcii číry a bezfarebný alebo nie je sfarbený intenzívnejšie ako roztok Y6 bez viditeľných častíc.

Roztoky sú len na jednorazové použitie a všetok zvyšný roztok sa má zlikvidovať.

Pred použitím (aj po zriedení) sa má liek vizuálne skontrolovať. Majú sa použiť iba číre roztoky prakticky bez častíc.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Colistimethate Noridem 1 MIU prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0018/23-S
Colistimethate Noridem 2 MIU prášok na injekčný/infúzny roztok: 15/0019/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. február 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

05/2023