

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

KOLOMYCÍN 1 milión IU  
KOLOMYCÍN 2 milióny IU  
prášok na injekčný, infúzny alebo inhalačný roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje buď 1 milión alebo 2 milióny medzinárodných jednotiek (IU) sodnej soli kolistimetátu.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný, infúzny alebo inhalačný roztok.

1 milión IU/injekčná liekovka: sterilný biely prášok v 10 ml injekčnej liekovke z bezfarebného skla s odnímateľným (flip-off) červeným viečkom.

2 milióny IU/injekčná liekovka: sterilný biely prášok v 10 ml injekčnej liekovke z bezfarebného skla s odnímateľným (flip-off) fialovým viečkom.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

KOLOMYCÍN podávaný intravenózne 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).

KOLOMYCÍN podávaný inhaláciou je tiež indikovaný na liečbu chronických pľúcnych infekcií spôsobených *Pseudomonas aeruginosa* u dospelých a pediatrických pacientov s cystickou fibrózou (pozri časť 5.1).

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

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### SYSTÉMOVÁ LIEČBA

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 IU sodnej soli kolistimetátu (CMS). Konverzná tabuľka CMS uvádzaného v jednotkách IU na CMS v mg a tiež na mg aktivity kolistínovej bázy (CBA) je zaradená na konci tejto časti.

## Dávkovanie

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

### *Dospelí a dospievajúci*

Udržiavacia dávka 9 milión MIU/deň v 2 – 3 rozdelených dávkach.

U závažne chorých pacientov sa má podať úvodná dávka 9 MIU.  
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 MIU. Klinické skúsenosti s takými dávkami sú však výrazne obmedzené a bezpečnosť nebola stanovená.

Úvodná dávka sa podáva pacientom s normálnymi a porušenými funkciami obličiek, vrátane tých, ktorí sú na liečbe nahradzujúcej funkciu obličiek.

### *Porucha funkcie obličiek*

Úpravy dávok 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.

<b>Klírens kreatinínu (ml/min)</b>	<b>Denná dávka</b>
< 50 – 30	5,5 – 7,5 MIU
< 30 – 10	4,5 – 5,5 MIU
< 10	3,5 MIU

MIU = milión IU

### Hemodialýza a nepretržitá hemo(dia)filtrácia

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

### Hemodialýza

Dni bez hemodialýzy: 2,25 MIU/deň (2,2 – 2,3 MIU/deň)

V deň hemodialýzy: 3 MIU/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.

### *Starší ľudia*

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

### *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  $\leq$  40 kg

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

U detí s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg sa má zvážiť 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 intraventrikulárne podanie*

U dospelých sa odporúča nasledovné dávkovanie vyplývajúce z obmedzených údajov:

- Intraventrikulárny spôsob: 125 000 IU/deň
- Intratekálne podávané dávky nemajú presiahnuť tie, ktoré sú odporúčané pre intraventrikulárne použitie.

U detí nemožno stanoviť žiadne špecifické odporúčané dávkovanie pre intratekálne a intraventrikulárne spôsoby podania.

### Spôsob podávania

KOLOMYCÍN sa podáva intravenózne ako pomalá infúzia počas 30 -60 min.

Pacienti so zavedeným úplne implantovateľným zariadením na prístup k žile (TIVAD) môžu tolerovať bolusovú injekciu až do 2 miliónov 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 aseptickéj techniky (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 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 liekovej substancie = 12 500 IU/mg

### INHALÁCIA AEROSÓLU

Sodná soľ kolistimetátu (CMS) sa má podávať pod dohľadom lekárov s primeranými skúsenosťami s jej používaním.

#### Dávkovanie

Dávkovanie sa má upraviť v závislosti od závažnosti stavu a klinickej odpovede.

Odporúčaný rozsah dávok:

#### Podávanie cestou inhalácie

*Dospelí, dospievajúci a deti ≥ 2 roky*

1 – 2 MIU dva až trikrát za deň (max 6 MIU/deň)

*Deti < 2 rokov*

0,5 – 1 MIU dvakrát denne (max 2 MIU/deň)

Príslušné klinické odporúčania týkajúce sa liečebných režimov, vrátane dĺžky liečby, opakovania a súbežného podávania iných antibakteriálnych látok majú byť dodržané.

#### *Starší ľudia*

Úprava dávky nie je potrebná.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Úprava dávky nie je potrebná, aj keď u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Úprava dávky nie je potrebná.

#### Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

Vhodnými nebulizátormi (rozprašovačmi) sú prúdové nebulizátory na opakované použitie vrátane PARI LC PLUS a PARI LC SPRINT, ktoré sa používajú s vhodným kompresorom alebo membránový rozprašovač, konkrétne eFlow rapid.

**KOLOMYCÍN 1 milión IU** je určený na inhalačné podávanie pomocou vhodného nebulizátora (ako je uvedené vyššie).

Vlastnosti dodávania lieku z *in vitro* štúdií s rôznymi nebulizačnými systémami sú podrobne uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Parameter	Nebulizačný systém		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Celkové množstvo lieku dodané z náustka nebulizátora (milión IU)	0,611	0,682	0,544
Rýchlosť podávania lieku (milión IU/min)	0,078	0,092	0,159
Frakcia jemných častíc (% <5%)	51,8	57,9	48,2
Distribúcia veľkosti kvapôčok. Hmotnostný stredný aerodynamický priemer (Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)) (µm)	4,7	4,0	5,1
Geometrická smerodajná odchýlka (Geometric Standard Deviation (GSD))	2,2	2,3	2,0
Merané s použitím KOLOMYCÍNU 1 milión IU rozpusteného v 3 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného			

Sodná soľ kolistimetátu je veľmi dobre rozpustná v kvapaline na rekonštitúciu. Liek sa odporúča rozpustiť pridaním 3 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 % w/w) do liekovky obsahujúcej KOLOMYCÍN 1 milión IU a mierne pretrepávať.

**KOLOMYCÍN 2 milióny IU** je určený na inhalačné podávanie pomocou vhodného nebulizátora (ako je uvedené vyššie).

Vlastnosti dodávania lieku z *in vitro* štúdií s rôznymi nebulizačnými systémami sú podrobne uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Parameter	Nebulizačný systém		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Celkové množstvo lieku dodané z náustka nebulizátora (milión IU)	1,325	1,389	1,106
Rýchlosť podávania lieku (milión IU/min)	0,120	0,136	0,217
Frakcia jemných častíc (% <5%)	51,3	60,1	48,1
Distribúcia veľkosti kvapôčok. Hmotnostný stredný aerodynamický priemer (Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD)) (µm)	4,7	3,9	5,1
Geometrická smerodajná odchýlka (Geometric Standard Deviation (GSD))	2,2	2,2	2,1
Merané s použitím KOLOMYCÍNU 2 milióny IU rozpusteného v 4 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného			

Sodná soľ kolistimetátu je veľmi dobre rozpustná v kvapaline na rekonštitúciu. Liek sa odporúča rozpustiť pridaním 4 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 % w/w) do liekovky obsahujúcej KOLOMYCÍN 2 milióny IU a mierne pretrepávať.

Liek sa nemá silno pretrepávať kvôli potenciálnemu peneniu roztoku. Výsledný roztok pre rozprašovač (nebulizátor) má byť číry a má sa starostlivo premiestniť do zásobníka na lieky nebulizátora.

Roztok je len na jednorazové použitie a akýkoľvek zostávajúci roztok sa má zlikvidovať.

Počas prevádzky nebulizátora musíte dodržiavať návod na použitie príslušného nebulizátora.

Počas inhalácie má pacient sedieť vo vzpriamenej polohe a má normálne dýchať.

Nebulizátor sa musí po použití vyčistiť a dezinfikovať podľa návodu na použitie príslušného nebulizátora.

Sodná soľ kolistimetátu vo vodnom roztoku hydrolyzuje na liečivo kolistín. Pre špeciálne opatrenia na likvidáciu a zaobchádzanie s rekonštituovanými roztokmi pozri časť 6.6.

Ak prebieha aj iná liečba, má sa vykonávať v súlade s odporúčaniami lekára.

### **Prepočet sily lieku**

Pozri Konverznú tabuľku týkajúcu sa dávky

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, kolistín alebo na polymyxín B.

### **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 (> 6 000 000 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 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.

U detí a dospelých bolo hlásených niekoľko prípadov Pseudo-Barterovho syndrómu pri intravenóznom použití kolistimetátu sodného. Pri podozrení má začať monitorovanie sérových

elektrolytov a má sa zaviesť primeraná liečba, normalizácia nerovnováhy elektrolytov sa však nemusí dosiahnuť, ak sa nepreruší používanie kolistimetátu sodného.

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 ak sa znížila dávka 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 nervosvalovej blokády.

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

Takmer u všetkých antibiotík bola hlásená kolitída a pseudomembránózna 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 zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa objavila hnačka počas alebo po podaní sodnej soli kolistimetátu (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť prerušenie liečby a podanie špecifickej liečby na *Clostridium difficile*. Lieky potláčajúce peristaltiku sa nemajú podávať.

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

Pri inhalácii antibiotík sa môže objaviť bronchospazmus. Je možné mu predísť alebo ho liečiť použitím vhodných beta<sub>2</sub>-agonistov. Ak sú ťažkosti vážne, liečba sa musí ukončiť.

#### *Sodík*

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

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Súčasné podávanie intravenózneho CMS s inými liekmi, ktoré sú potenciálne nefrotoxické alebo neurotoxické sa má vykonávať s veľkou opatrnosťou.

Súčasné používanie ďalších foriem CMS sa má uskutočňovať s opatrnosťou, 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 klírensu kolistínu, vrátane transportu 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 metabolizujúci liek alebo lieky známe ako substráty pre obličkový transport.

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

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

Je treba sa vyhnúť 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 súčasnom podávaní cefalosporínových antibiotík sa môže zvýšiť riziko nefrotoxicity.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o použití sodnej soli kolistimetátu u gravidných žien. Štúdie po podaní jednorázovej 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 nie sú vzhľadom na hodnotenie účinku sodnej soli kolistimetátu na reprodukciu a vývoj dostačujúce (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.

Sodná soľ kolistimetátu sa vylučuje do materského mlieka. Sodná soľ kolistimetátu sa má dojčiacim ženám podávať len vtedy, ak je to jednoznačne nevyhnutné.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Systémová liečba

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 slabé a uplynú počas alebo krátko po ukončení liečby.

Neurotoxicita môže súvisieť s predávkovaním, zanedbaním zníženia dávky pacientom s nedostatočnou funkciou obličiek a súčasným 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 ako vazomotorická nestabilita, nezrozumiteľná reč, poruchy zraku, zmätenosť alebo psychóza.

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 súčasného používania s inými nefrotoxicými liekmi. Účinky sú zvyčajne reverzibilné po prerušení liečby.

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

U pacientov s cystickou fibrózou liečených v rámci odporúčaných dávkovacích obmedzení 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.

#### Inhalačná liečba

Inhalácia môže vyvolať kašeľ alebo bronchospazmus.

Hlásené sú bolesti hrdla alebo úst, ktoré môžu byť spôsobené infekciou *Candida albicans* alebo precitlivenosťou. Indikátorom precitlivenosti môže byť aj kožná vyrážka. Ak sa vyskytne, liečba sa musí ukončiť.

#### 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 dychu. 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 miery eliminácie kolistínu, napr. diurézu manitolom, predĺženú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu ale ich účinnosť nie je známa.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmaceutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálne 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 sú selektívne na aeróbne gramnegatívne baktérie, ktoré majú hydrofóbnu vonkajšiu membránu.

**Rezistencia**

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

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 zmieným mechanizmom vyústi do rezistencie na iné skupiny liekov.

**Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah**

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

<b>EUCAST limity</b>	Citlivý (susceptible, S)	Rezistentný (R) <sup>a</sup>
<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>	$S \leq 4$	$R > 4 \text{ mg/l}$
<sup>a</sup> Limity sa vzťahujú na dávkovanie 2 – 3 MIU x 3. Môže byť potrebná úvodná dávka (9 – MIU).		

**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 prínos liečiva u aspoň niektorých typov infekcií je sporný.

<b>Často citlivé kmene</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Kmene, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (pôvodne <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Inherentne rezistentné organizmy</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> a súvisiace kmene <i>Proteus spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Serratia spp</i>

## 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/kolistín používala HPLC.

Po infúzii sodnej soli kolistimetátu sa liek premieňa z neaktívnej formy 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.

Ak sa liek podával nebulizáciou, zaznamenala sa premenlivá absorpcia, čo môže závisieť od veľkosti aerosólových častíc, nebulizačného systému a stavu pľúc. V štúdiách so zdravými dobrovoľníkmi a pacientmi s rôznymi infekciami sa sérové hladiny pohybovali od nuly až do potenciálne terapeutických koncentrácií 4 mg/l alebo viac. Pri inhalačnej liečbe pacientov je preto vždy potrebné mať na pamäti možnosť systémovej absorpcie.

### Distribúcia

Distribučný objem kolistínu u zdravých jedincov je nízky a zodpovedá približne extracelulárnej tekutine (ECF). Distribučný objem je u závažne chorých jedincov významne zväčšený. Väzba na bielkoviny je stredne silná a pri vyšších koncentráciách klesá. Ak nie je prítomný meningeálny zápal, penetrácia do cerebrospinálnej tekutiny (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 klírnsu 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 až 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 klírnsom 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 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 dopĺňujú údaje o bezpečnosti odvodené od expozície pacienta a 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, injekcií a roztokov pre nebulizátory s obsahom sodnej soli kolistimetátu.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Pred otvorením: 3 roky

#### **Pripravené roztoky:**

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

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

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku v pôvodnej injekčnej liekovke s koncentráciou  $\geq 80\,000$  IU/ml bola dokázaná počas 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pre podanie bolusovou injekciou alebo pomocou nebulizátora.

Z mikrobiologického hľadiska, ak spôsob otvorenia/rekonštitúcie/zriedenia nezamedzí riziku mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť ihneď.

Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pripraveného lieku zodpovedá používateľ.

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

Roztoky na intratekálne a intraventrikulárne podanie majú byť použité ihneď.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

Injekčné liekovky uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

1 milión IU/ injekčná liekovka: 10 ml injekčná liekovka zo skla Typ I s červeným odnímateľným (flip-off) viečkom v kartóne po 10, 56 alebo 60 kusov.

2 milión IU/ injekčná liekovka: 10 ml injekčná liekovka zo skla Typ I so svetlofialovým odnímateľným (flip-off) viečkom v kartóne po 10, 56 alebo 60 kusov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

### Podanie bolusovou injekciou

Obsah injekčnej liekovky rozpustíte s nie viac ako 10 ml vody na injekciu alebo 0,9% roztoku chloridu sodného.

### Podanie infúziou

Obsah rekonštituovanej injekčnej liekovky môže byť zriedený, zvyčajne s 50 ml 0,9% roztoku chloridu sodného.

V prípade intratekálneho a intraventrikulárneho spôsobu podávania nemá byť podávaný objem väčší ako 1 ml ( rekonštituovaný roztok v koncentrácii 125 000 IU/ml).

### Inhalácia pomocou nebulizátora

Rekonštituuje obsah injekčnej liekovky buď s vodou na injekciu alebo s roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % roztok).

Sodná soľ kolistimetátu je veľmi dobre rozpustná v kvapaline na rekonštitúciu. Liek sa odporúča rozpustiť pridaním 3 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 % w/w) do liekovky obsahujúcej KOLOMYCÍN 1 milión IU a mierne pretrepávať alebo pridaním 4 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 % w/w) do liekovky obsahujúcej KOLOMYCÍN 2 milióny IU a mierne pretrepávať.

Produkt nebulizátora možno vypustiť do vzduchu alebo je možné nainštalovať filter. Nebulizácia sa má uskutočniť v dobre vetranej miestnosti.

Roztoky sú len na jedno použitie a všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s. r.o.  
Teslova 26, 821 02 Bratislava  
Slovenská republika

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

KOLOMYCÍN 1 milión IU: 15/0454/05-S  
KOLOMYCÍN 2 milióny IU: 15/0455/05-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. decembra 2005  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 27. januára 2010

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

August 2023