

Sp. zn. sukls112035/2023

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Colistimethate Noridem 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok
Colistimethate Noridem 2 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 MIU sodné soli kolistimethátu.
Jedna injekční lahvička obsahuje 2 MIU sodné soli kolistimethátu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý prášek.

pH jedné lahvičky prášku 1 MIU sodné soli kolistimethátu v 10 ml: 6,5 – 8,5

pH jedné lahvičky prášku 2 MIU sodné soli kolistimethátu v 10 ml: 6,5 – 8,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Colistimethate Noridem je indikován u dospělých, dospívajících a dětí, včetně novorozenců k léčbě závažných infekcí způsobených vybranými aerobními gramnegativními patogeny u pacientů s omezenými možnostmi léčby (viz body 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka, která bude podána, a délka léčby mají odrážet, jak závažnost infekce, tak i klinickou odpověď. Je nutné dodržovat léčebné pokyny.

Dávka se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (IU) sodné soli kolistimethátu (CMS). Převodní tabulka množství CMS v mezinárodních jednotkách (IU) na CMS v mg a na aktivitu báze kolistinu (colistin base activity, CBA) je obsažena na konci tohoto bodu.

Následující doporučená dávkování jsou založena na omezených populačních farmakokinetických datech u kriticky nemocných pacientů (viz bod 4.4):

Dospělí a dospívající

Udržovací dávka 9 MIU/den ve 2–3 dílčích dávkách.

U kriticky nemocných pacientů má být podána nasycovací dávka 9 MIU. Nejvhodnější časový interval pro první udržovací dávku nebyl stanoven.

Modelování ukazuje, že v některých případech mohou být u pacientů s dobrou funkcí ledvin nutné nasycovací a udržovací dávky až 12 MIU. Klinické zkušenosti s takovými dávkami jsou však velmi omezené a bezpečnost nebyla stanovena.

Nasycovací dávka se podává u pacientů s normální a sníženou funkcí ledvin, včetně pacientů léčených metodou náhrady funkce ledvin.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není považována za nutnou.

Porucha funkce ledvin

Při poruše funkce ledvin je nutná úprava dávkování, ale farmakokinetická data dostupné pro pacienty s poruchou funkce ledvin jsou velmi omezená.

Jako vodítko jsou navrženy následující úpravy dávkování.

Snížení dávky se doporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min: doporučuje se dávkování dvakrát denně.

| Clearance kreatininu (ml/min) | Denní dávka |
|-------------------------------|-------------|
| < 50–30 | 5,5–7,5 MIU |
| < 30–10 | 4,5–5,5 MIU |
| < 10 | 3,5 MIU |

Hemodialýza a kontinuální hemo(dia)filtrace

Zdá se, že kolistin je dialyzovatelný, a to klasickou hemodialýzou a kontinuální venovenózní hemo(dia)filtrací (CVVHF, CVVHDF). Jsou k dispozici velmi omezené údaje z populačních farmakokinetických studií velmi malého počtu pacientů léčených metodou RRT. Nelze stanovit přesné doporučené dávkování. Je možné zvážit dále uvedené režimy.

Hemodialýza (HD)

Dny bez HD: 2,25 MIU/den (2,2–2,3 MIU/den).

Dny s HD: 3 MIU/den ve dny s hemodialýzou, podává se po provedení HD.

Doporučuje se dávkování dvakrát denně.

CVVHF/ CVVHDF

Stejně jako u pacientů s normální funkcí ledvin. Doporučuje se dávkování třikrát denně.

Porucha funkce jater

Pro pacienty s poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádná data. Při podávání sodné soli kolistimethátu těmto pacientům se doporučuje postupovat opatrně.

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Data podporující režim dávkování u pediatrických pacientů jsou velmi omezená. Při volbě dávky má být vzata v úvahu zralost ledvin. Dávka má být založena na tukuprosté tělesné hmotnosti.

Děti ≤ 40 kg

75 000–150 000 IU/kg/den rozdělených do 3 dávek.

U dětí s tělesnou hmotností více než 40 kg je nutné zvážit použití dávkovacích doporučení pro dospělé.

U dětí s cystickou fibrózou bylo hlášeno používání dávek > 150 000 IU/kg/den. Nejsou k dispozici žádné údaje o použití nebo výši nasycovací dávky u kriticky nemocných dětí.

U dětí s poruchou funkce ledvin nebyla stanovena dávkovací doporučení.

Intratekální a intracerebroventrikulární podání

Na základě omezených údajů je u dospělých doporučena následující dávka:

Intracerebroventrikulární podání

125 000 IU/den

Intratekálně podávané dávky nemají překročit dávky doporučené pro intracerebroventrikulární podání.

U dětí nelze pro intratekální a intracerebroventrikulární způsoby podání stanovit žádná konkrétní dávkovací doporučení.

Způsob podání

Intravenózní, intratekální nebo intracerebroventrikulární podání

Colistimethate Noridem se podává intravenózně jako pomalá infuze po dobu 30 až 60 minut. Pacienti se zavedeným zcela implantovatelným zařízením pro žilní přístup (TIVAD) mohou tolerovat bolusovou injekci až do 2 milionů jednotek v 10 ml podávanou po dobu minimálně 5 minut (viz bod 6.6).

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolyze na léčivou látku kolistin ve vodném roztoku. Pro přípravu dávky, zejména tam, kde je nutná kombinace většího počtu injekčních lahviček, musí být provedena rekonstituce potřebné dávky striktní aseptickou technikou (viz bod 6.6).

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním, viz bod 6.6.

Převodní tabulka dávek:

V EU musí být dávka sodné soli kolistimethátu (CMS) předepsána a podána pouze v mezinárodních jednotkách (IU). Na štítku přípravku je uveden počet IU v jedné injekční lahvičce.

Z důvodu různého vyjádření dávky z hlediska síly docházelo při medikaci k nejasnostem a chybám. V USA a v dalších částech světa je dávka vyjádřena v miligramech aktivity báze kolistinu (mg CBA).

Následující převodní tabulka slouží pro informaci a hodnoty musejí být považovány pouze za nominální a pouze přibližné.

Převodní tabulka pro CMS

| Síla | | ≈ tělesná hmotnost 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 |

*Nominální síla léčivé látky = 12 500 IU/mg

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na sodnou sůl kolistimethátu, kolistin nebo na jiné polymyxiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Je nutné zvážit současné podávání intravenózní sodné soli kolistimethátu s další antibakteriální látkou, kdykoli je to možné, a to s ohledem na zbývající citlivost patogenu/patogenů, na něhož/něž je léčba cílena. Vzhledem k tomu, že vývoj rezistence k intravenóznímu kolistinu byl hlášen zejména, pokud byl použit jako monoterapie, je též nutné zvážit současné podávání s dalšími antibakteriálními přípravky, aby se zabránilo vzniku rezistence.

Existují pouze omezené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti intravenózní sodné soli kolistimethátu. Doporučené dávky u všech subpopulací jsou rovněž založeny na omezených údajích (klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje). Zejména existuje jen omezené množství údajů o bezpečnosti použití vysokých dávek (> 6MIU/den) a použití nasycovací dávky a u zvláštních populací (pacienti s poruchou funkce ledvin a pediatrická populace). Sodná sůl kolistimethátu má být použita pouze, pokud jiná, častěji předepisovaná antibiotika nejsou účinná nebo vhodná.

Při intravenózním podání sodné soli kolistimethátu u dětí, dospívajících a dospělých bylo hlášeno několik případů pseudo-Bartterova syndromu. V případech, kdy existuje podezření na toto onemocnění, má být zahájeno monitorování sérových hladin elektrolytů a nasazena odpovídající léčba, avšak normalizace elektrolytové nerovnováhy nemusí být dosaženo bez přerušení podávání sodné soli kolistimethátu.

U všech pacientů má být na začátku léčby a pravidelně během léčby kontrolována funkce ledvin. Dávka sodné soli kolistimethátu má být upravena na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2). Pacienti s hypovolemií nebo pacienti, kterým jsou podávány jiné potenciálně nefrotoxické léky, jsou ohroženi vyšším rizikem nefrotoxicity kolistinu (viz body 4.5 a 4.8). V některých studiích byla hlášena nefrotoxicita, která souvisela s kumulativní dávkou a délkou léčby. Vzhledem k možnému riziku renální toxicity je nutné zvážit přínos prodloužené léčby.

Při podávání sodné soli kolistimethátu dětem mladším 1 roku se doporučuje opatrnost, neboť renální funkce není u této věkové skupiny plně zralá. Vliv nezralé renální a metabolické funkce na přeměnu sodné soli kolistimethátu na kolistin není znám.

V případě alergické reakce musí být léčba sodnou solí kolistimethátu ukončena a musí být přijata odpovídající opatření.

Bylo hlášeno, že vysoké sérové koncentrace sodné soli kolistimethátu, které mohou souviset s předávkováním nebo tím, že nebyla snížena dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin, mají neurotoxické účinky, jako je faciální parestezie, svalová slabost, vertigo, nezřetelná řeč, vazomotorická nestabilita, poruchy zraku, zmatenost, psychóza a apnoe. Je nutné sledovat, zda nedojde ke vzniku periorální parestezie a parestezie končetin, jež jsou známkou předávkování (viz bod 4.9).

Je známo, že sodná sůl kolistimethátu snižuje presynaptické uvolňování acetylcholinu v nervosvalových spojeních a u pacientů s myasthenií gravis se má používat s nejvyšší opatrností a pouze, pokud je to nezbytně nutné.

Po intramuskulárním podání sodné soli kolistimethátu byla hlášena respirační zástava. Porucha funkce ledvin zvyšuje možnost vzniku apnoe a neuromuskulární blokády po podání sodné soli kolistimethátu.

Sodná sůl kolistimethátu má být používána s výjimečnou opatrností u pacientů s porfyrií.

Kolitida spojená s antibiotiky a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních látek a mohou nastat při podání sodné soli kolistimethátu. Jejich závažnost může být mírná až život ohrožující. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u nichž během používání nebo po ukončení podávání sodné soli kolistimethátu se objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutné zvážit ukončení léčby a podání specifické léčby infekce bakterií *Clostridium difficile*. Nesmějí být podána antiperistaltika.

Intravenózně podaná sodná sůl kolistimethátu nepřekročí hematoencefalickou bariéru v klinicky významné míře. Využití intratekálního nebo intracerebroventrikulárního podání sodné soli kolistimethátu při léčbě meningitidy nebylo systematicky zkoumáno v klinických studiích a je podpořeno pouze kazuistikou. Údaje podporující dávkování jsou velmi omezené. Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem podání CMS byla aseptická meningitida (viz bod 4.8).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při současném intravenózním podání sodné soli kolistimethátu s dalšími léčivými přípravky, které jsou potenciálně nefrotoxické nebo neurotoxické, je nutná maximální opatrnost.

Při současném intravenózním podání sodné soli kolistimethátu s dalšími přípravky, které jsou potenciálně nefrotoxické nebo neurotoxické, je nutná maximální opatrnost.

Při současném použití s dalšími přípravky obsahujícími sodnou sůl kolistimethátu je nutné dbát opatrnosti, neboť je k dispozici málo zkušeností a existuje možnost sumární toxicity.

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí. Mechanismus přeměny sodné soli kolistimethátu na léčivou látku kolistin není přesně popsán. Mechanismus clearance kolistinu, včetně zpracování ledvinami, rovněž není znám. Sodná sůl kolistimethátu ani kolistin neindukovaly aktivitu žádného enzymu P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) hodnoceného ve studiích *in vitro* na lidských hepatocytech.

Při současném podávání přípravku Colistimethate Noridem s přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují enzymy metabolizující léčivé přípravky nebo s léčivými přípravky, které jsou známým substrátem pro mechanismy renálního transportu, je nutné mít na paměti možnost lékových interakcí.

Vzhledem k účinkům kolistinu na uvolňování acetylcholinu mají být nedepolarizující myorelaxancia používána s opatrností u pacientů, jimž je podávána sodná sůl kolistimethátu, neboť jejich účinky mohou být prodlouženy (viz bod 4.4).

U pacientů s myasthenií gravis má být současná léčba sodnou solí kolistimethátu s makrolidy, jako jsou azithromycin a klarithromycin, nebo fluorochinolony, jako jsou norfloxacin a ciprofloxacin, prováděna s opatrností (viz bod 4.4). Je třeba se vyhnout současnému používání sodné soli kolistimethátu s jinými léčivými přípravky s neurotoxickým a/nebo nefrotoxickým potenciálem. Mezi ně patří aminoglykosidová antibiotika, jako je gentamicin, amikacin, netilmicin a tobramycin. Při současném podávání s cefalosporinovými antibiotiky může být zvýšené riziko nefrotoxicity.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné dostatečné údaje o použití sodné soli kolistimethátu u těhotných žen. Studie s jednorázovými dávkami v těhotenství u lidí ukazují, že sodná sůl kolistimethátu prochází placentární bariérou a při podávání opakovaných dávek těhotným pacientkám může existovat riziko fetální toxicity. Studie na zvířatech jsou nedostatečné, pokud jde o vliv sodné soli kolistimethátu na

reprodukcí a vývoj (viz bod 5.3, *Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti*). Sodná sůl kolistimethátu se má v těhotenství používat pouze tehdy, pokud přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

Kojení

Sodná sůl kolistimethátu se vylučuje do mateřského mléka, proto se kojení nedoporučuje.

Fertilita

Údaje o možném vlivu sodné soli kolistimethátu na lidskou fertilitu nejsou dostupné.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během parenterální léčby sodnou solí kolistimethátu může dojít k neurotoxicitě s možností závratí, zmatenosti nebo poruch vidění. Pacienti mají být upozorněni, aby v případě výskytu těchto účinků neřídili a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků může souviset s věkem, funkcí ledvin a stavem pacienta.

U pacientů s cystickou fibrózou byly neurologické příhody hlášeny až u 27 % pacientů. Ty jsou obvykle mírné a odeznívají během léčby nebo krátce po ní.

Neurotoxicita může být spojena s předávkováním, snížením dávky u pacientů s renální insuficiencí a současným užíváním buď neuromuskulárních blokátorů nebo jiných léčivých přípravků s podobnými neurologickými účinky. Snížení dávky může příznaky zmírnit. Účinky mohou zahrnovat apnoi, přechodné senzorycké poruchy (např. parestézii obličeje a vertigo) a vzácně vazomotorickou nestabilitu, nesrozumitelnou řeč, poruchy vidění, zmatenost nebo psychózu.

Po intravenózním podání sodné soli kolistimethátu byl hlášen pseudo-Bartterův syndrom s frekvencí „není známo“ (viz bod 4.4).

Byly hlášeny nežádoucí účinky na funkci ledvin, obvykle po použití vyšších než doporučených dávek u pacientů s normální funkcí ledvin nebo při snížení dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo při současném užívání jiných nefrotoxických léčivých přípravků. Tyto účinky jsou obvykle reverzibilní po přerušení léčby.

U pacientů s cystickou fibrózou (CF) léčených dávkami v doporučeném rozmezí se nefrotoxicita jeví jako vzácná (méně než 1 %). U závažně nemocných hospitalizovaných pacientů bez CF byly známky nefrotoxicity hlášeny přibližně u 20 % pacientů.

Byly hlášeny reakce hypersenzitivity včetně kožní vyrážky a lékové horečky. Pokud se vyskytnou, měla by být léčba ukončena.

V místě vpichu se může objevit lokální podráždění.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku.

Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Česká republika

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování může mít za následek neuromuskulární blokádu, která může vést ke svalové slabosti, apnoei a možné zástavě dýchání. Předávkování může také způsobit akutní selhání ledvin charakterizované sníženým výdejem moči a zvýšenými sérovými koncentracemi BUN a kreatininu.

Neexistuje žádné specifické antidotum, aplikuje se podpůrná léčba. Lze vyzkoušet opatření ke zvýšení rychlosti eliminace kolistinu, např. diurézu mannitolem, prodlouženou hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu, ale jejich účinnost není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, polymyxiny

ATC kód: J01XB01

Mechanismus účinku

Kolistin je cyklická polypeptidová antibakteriální látka, která patří do skupiny polymyxinů. Polymyxiny účinkují prostřednictvím poškození buněčné membrány, a výsledné fyziologické účinky jsou pro bakterie fatální. Polymyxiny jsou selektivní k aerobním gramnegativním bakteriím, které mají hydrofobní vnější membránu.

Rezistence

Rezistentní bakterie jsou charakterizovány modifikací fosfátových skupin lipopolysacharidů, které jsou nahrazeny olaminem nebo aminoarabinózou. Přírodně rezistentní gramnegativní bakterie, jako jsou *Proteus mirabilis* a *Burkholderia cepacia*, vykazují kompletní substituci svých lipidových fosfátů olaminem nebo aminoarabinózou.

Dá se očekávat zkřížená rezistence mezi kolistinem (polymyxin E) a polymyxinem B. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku polymyxinu se liší od dalších antibakteriálních látek, neočekává se, že by rezistence ke kolistinu a polymyxinu pouze výše uvedeným mechanismem vedla k rezistenci vůči dalším lékovým skupinám.

Vztah mezi FK/FD

Bylo hlášeno, že polymyxiny mají baktericidní účinek na citlivé bakterie závislý na koncentraci. Má se za to, že existuje korelace mezi fAUC/MIC a klinickou účinností.

| Hraniční hodnoty (breakpoints) EUCAST | | |
|--|-------------|------------------------------|
| | Citlivý (S) | Rezistentní (R) ^a |
| <i>Acinetobacter</i> spp ^b | (≤ 2 mg/l) | (> 2 mg/l) |
| <i>Enterobacteriaceae</i> ^b | (≤ 2 mg/l) | (> 2 mg/l) |
| <i>Pseudomonas</i> spp ^b | (≤ 4 mg/l) | (> 4 mg/l) |

^aHraniční hodnoty platí pro dávku 4,5 milionu IU x 2. Může být nutná nasycovací dávka (9 milionů IU).

^bStanovení MIC kolistinu má být provedeno pomocí bujónové mikrodiluce. Kontrola kvality musí být provedena jak s citlivým kmenem QC (*E. coli* ATCC 25922 nebo *P. aeruginosa* ATCC 27853), tak s kmenem *E. coli* NCTC 13846 (*mcr-1* pozitivní) rezistentním na kolistin.

Citlivost

Prevalence získané rezistence vybraných druhů se může geograficky a v čase lišit. Jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence taková, že je použití látky přinejmenším u některých typů infekcí, sporné, je třeba vyhledat odbornou radu.

| |
|--|
| Obvykle citlivé druhy |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| <i>Klebsiella</i> spp. |
| Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dříve <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>) |
| Přirozeně rezistentní organizmy |
| <i>Burkholderia cepacia</i> a příbuzné druhy |
| <i>Proteus</i> spp |
| <i>Providencia</i> spp |
| <i>Serratia</i> spp |

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Informace o farmakokinetice sodné soli kolistimethátu (CMS) a kolistinu jsou omezené. Existují náznaky, že farmakokinetika u kriticky nemocných pacientů se liší od farmakokinetiky u pacientů s méně závažnou fyziologickou poruchou a od farmakokinetiky u zdravých dobrovolníků. Následující údaje jsou založeny na studiích využívajících HPLC ke stanovení plazmatických koncentrací CMS/kolistinu.

Po infuzi sodné soli kolistimethátu se neaktivní prekurzor přemění na aktivní kolistin. Bylo prokázáno, že u kriticky nemocných pacientů dochází k vrcholu plazmatických koncentrací kolistinu se zpožděním až 7 hodin po podání sodné soli kolistimethátu.

Absorpce z gastrointestinálního traktu neprobíhá u normálního jedince ve významném rozsahu.

Distribuce

Distribuční objem kolistinu u zdravých jedinců je nízký a odpovídá přibližně extracelulární tekutině (ECF). U kriticky nemocných jedinců je distribuční objem výrazně zvýšený. Vazba na proteiny je středně velká a při vyšších koncentracích klesá. V nepřítomnosti meningeálního zánětu je průnik do mozkomíšního moku (CSF) minimální, v přítomnosti meningeálního zánětu se však zvyšuje.

CMS i kolistin vykazují v klinicky relevantním dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

Eliminace

Odhaduje se, že u zdravých jedinců je přibližně 30 % sodné soli kolistimethátu přeměněno na kolistin; clearance je závislá na clearance kreatininu a díky tomu, že dochází k poklesu renální funkce, přeměňuje se větší množství CMS na kolistin. U pacientů s velmi špatnou renální funkcí (clearance kreatininu <30 ml/min) může míra přeměny dosahovat 60 % až 70 %. CMS se vylučuje převážně ledvinami glomerulární filtrací. U zdravých jedinců se 60 % až 70 % CMS vyloučí v nezměněné formě močí během 24 hodin.

Vylučování aktivního kolistinu není plně popsáno. U kolistinu dochází k rozsáhlé renální tubulární reabsorpci a může být buď odbourán nerenální cestou, nebo metabolizován ledvinami, kdy může docházet k renální akumulaci. Clearance kolistinu při poruše funkce ledvin klesá, což může být způsobeno vyšší přeměnou CMS.

Udává se, že poločas kolistinu u zdravých jedinců je cca 3 hodiny a u jedinců s cystickou fibrózou cca 4 hodiny; celková clearance je zhruba 3 l/hod. U kriticky nemocných pacientů bylo hlášeno

prodloužení poločasu cca na 9-18 hod.

-

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Data o potenciální genotoxicitě jsou omezená a data o karcinogenitě sodné soli kolistimethátu nejsou dostupná. Bylo prokázáno, že *in vitro* sodná sůl kolistimethátu vyvolává chromozomální aberace v lidských lymfocytech. Tento účinek může souviset se snížením mitotického indexu, který byl rovněž pozorován.

Studie reprodukční toxicity na potkanech a myších nenaznačují teratogenní vlastnosti. Nicméně podávání sodné soli kolistimethátu intramuskulárně během organogeneze králíkům v dávce 4,15 mg/kg, resp. 9,3 mg/kg vedl k pes equinovarus (chybné postavení nohy) u 2,6 %, resp. 2,9 % plodů. Tyto dávky převyšují maximální denní dávku pro člověka 0,5krát a 1,2krát. Kromě toho došlo při dávce 9,3 mg/kg ke zvýšené resorpci.

Neexistují žádná další předklinická data o bezpečnosti, které by měly význam pro předepisujícího lékaře a které by doplňovaly údaje o bezpečnosti získané z expozice pacientů a již zahrnuté v jiných bodech souhrnu údajů o přípravku.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

6.2 Inkompatibility

Je třeba se vyhnout mísení infuzních a injekčních roztoků s obsahem sodné soli kolistimethátu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rekonstituovaný/naředěný roztok:

Hydrolyza kolistimethátu se výrazně zvýší, když se rekonstituuje a naředí pod jeho kritickou micelární koncentrací, což, která je přibližně 80 000 IU na ml.

Roztoky s nižší koncentrací než je tato, mají být použity okamžitě.

U roztoků pro bolusovou injekci byla chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v původní injekční lahvičce o koncentraci $\geq 80\,000$ IU/ml před použitím prokázána pro:

- 1 MIU 3 hodiny při teplotě 2 °C – 8 °C, který byl rozpuštěný v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo vodě pro injekci.
- 2 MIU 3 hodiny při teplotě 2 °C – 8 °C, který byl rozpuštěný v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) nebo vodě pro injekci.

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/naředění nevylučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být léčivý přípravek použit okamžitě.

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání v průběhu používání jsou v odpovědnosti uživatele.

Infuzní roztoky, které byly naředěny nad původní objem injekční lahvičky a/nebo o koncentraci $< 80\,000$ IU/ml, mají být použity okamžitě.

U roztoků pro intratekální a intracerebroventrikulární podání má být rekonstituovaný léčivý přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání po rekonstituci léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 MIU: injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu > 10 ml s 20 mm brombutylovou pryžovou zátkou typu I a utěsněná 20 mm bílým odtrhovacím plastovým uzávěrem a hliníkovým diskem.

2 MIU: injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu > 10 ml s 20 mm brombutylovou pryžovou zátkou typu I a utěsněná 20 mm oranžovým odtrhovacím plastovým uzávěrem a hliníkovým diskem.

Velikosti balení: 1, 10 a 30 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro přípravu injekčního/infuzního roztoku

Pro bolusovou injekci:

Obsah injekční lahvičky se rekonstruuje s nejvýše 10 ml vody pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Pro infuze:

Obsah rekonstituované injekční lahvičky lze naředit, obvykle 50 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Při intratekální a intracerebroventrikulární cestě podání nemá podaný objem překročit 1 ml (rekonstituovaná koncentrace 125 000 IU/ml).

Po rekonstituci je roztok čirý a bezbarvý nebo není intenzivněji zbarvený než roztok Y6 bez viditelných částic.

Roztoky jsou určeny pouze k jednorázovému použití a zbývající roztok je třeba zlikvidovat.

Léčivý přípravek je třeba před použitím (i po naředění) vizuálně zkontrolovat. Používat se mají pouze číré roztoky prakticky bez částic.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Colistimethate Noridem 1 MIU: 15/472/20-C
Colistimethate Noridem 2 MIU: 15/473/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.4.2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

04.05.2023