

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kolistimethát Rompharm 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 MIU sodné soli kolistimethátu.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.
Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kolistimethát Rompharm 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

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

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) v mg je obsažena na konci tohoto bodu.

Dávkování

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 na renální substituční terapii.

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 MIU – 7,5 MIU
< 30–10	4,5 MIU – 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 (viz bod. 6.6).

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

Způsob podání

Kolistimethát Rompharm 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 (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 kolistin, 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.

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 hypovolemii nebo pacienti, kterým jsou podávány jiné potenciálně nefrotoxicke 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 neurotoxicke 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).

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 přerušování podávání sodné soli kolistimethátu.

Sodík

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.

Bylo hlášeno, že některá antibiotika, jako jsou aminoglykosidy a jiné polymyxiny, ovlivňují nervový přenos v neuromuskulárním spojení. Aminoglykosidy a jiné polymyxiny nelze podávat společně s tímto léčivým přípravkem stejnou parenterální cestou, s výjimkou případů, kdy je podáván pod přísným lékařským dohledem.

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 sodné soli kolistimethátu 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 onemocněním myasthenia gravis má být současná léčba sodnou solí kolistimethátu s makrolidy, jako jsou azithromycin a klarithromycin, nebo fluorochinolony, jako jsou norfloxacin a ciprofloxacin, vedena s opatrností (viz bod 4.4).

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 reprodukci a vývoj (viz bod 5.3). 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. Sodná sůl kolistimethátu má být podávána kojícím ženám pouze tehdy, když je opravdu potřebný.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během parenterální léčby sodnou solí kolistimethátu byla hlášena neurotoxicita charakterizovaná závratěmi, zmateností nebo poruchami vidění (viz bod. 4.4). 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.

Po systémovém podání byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Poruchy imunitního systému:

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně vyrážky a lékové horečky. Pokud se objeví, je třeba léčbu ukončit.

V místě injekce se může objevit lokální podráždění.

Poruchy nervového systému:

Neurotoxická může být spojena s předávkováním, nesnížením dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin a současným podáváním neuromuskulárních blokátorů nebo jiných léků s podobnými neurologickými účinky. Snížení dávky může zmírnit příznaky. Mezi účinky může patřit apnoe, přechodné senzorické poruchy (jako je parestezie v obličeji a vertigo) a vzácně vazomotorická nestabilita, setřelá řeč, poruchy zraku, zmatenost nebo psychóza.

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

Poruchy metabolismu a výživy:

Pseudo-Bartterův syndrom byl hlášen po intravenózním podání sodné soli kolistimethátu s neznámou frekvencí (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest:

Byly hlášeny nežádoucí účinky na funkci ledvin, obvykle po použití vyšších než doporučených dávek u pacientů s normální funkcí ledvin, nebo pokud nebyla dávka snížena u pacientů s poruchou funkce ledvin, nebo při současném podávání jiných nefrotoxických léků. Účinky jsou obvykle reverzibilní po ukončení léčby.

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

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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

Česká republika

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy

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

Léčba

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. Přírozně 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 testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) kolistimetátu:

<https://www.ema.europa.eu/en/evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-scientific-guideline>.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u vybraných druhů geograficky a časem lišit a je žádoucí získat lokální informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence rezistence taková, že použití látky u alespoň některých typů infekcí je sporné, je třeba podle potřeby vyhledat konzultaci odborníka.

Obvykle citlivé druhy
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dříve <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Přírozně 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

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

U zdravých jedinců nedochází k absorpci z gastrointestinálního traktu ve významné míře.

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička:

3 roky.

Rekonstituovaný roztok v injekční lahvičce obsahující prášek s 10 ml kompatibilního roztoku:

Fyzikální a chemická stabilita rekonstituovaného roztoku po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud je rekonstituován maximálně 10 ml vody pro injekci nebo 0,9% roztoku chloridu sodného.

Naředěný roztok:

Rekonstituované a naředěné roztoky nad původní objem injekční lahvičky mají být použity okamžitě (viz bod 6.6).

Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevření/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání po rekonstituci/naředění léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sterilní prášek pro injekční/infuzní roztok obsahující 1 MIU sodné soli kolistimethátu je balen v bezbarvé lahvičce ze skla třídy I, uzavřené brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s bílým plastovým diskem.

Velikost balení:

- 1 injekční lahvička

- 10 injekčních lahviček (2 PVC vložky/nebo 2 PVC vložky potažené PET/PE fólií/nebo 2 PVC vložky potažené Al fólií, jedna s 5 lahvičkami)s

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci a další pokyny pro manipulaci

Obecná doporučení

Pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý roztok zlikvidujte.

Tento léčivý přípravek musí být rekonstituován za aseptických podmínek, aby vznikl čirý bezbarvý roztok. Během rekonstituce jemně kružte lahvičkou, aby se zabránilo napěnění.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Roztok má být použit, pokud je čirý a bez částic.

Pro bolusovou injekci:

Tento léčivý přípravek musí být rekonstituován maximálně 10 ml 0,9% roztoku chloridu sodného nebo vody pro injekci. Během rekonstituce jemně injekční lahvičkou kružte, aby nedošlo k napěnění.

Pro infuzi:

Obsah rekonstituované injekční lahvičky lze dále ředit, obvykle 50 ml 0,9% infuzního roztoku chloridu sodného pro podání infuzí po dobu 30 až 60 minut.

Hydrolyza kolistimethátu se zvýší, pokud je rekonstituován a naředěn pod kritickou micelární koncentrací, která je přibližně 80 000 IU/ ml. Infuzní roztoky, které byly naředěny nad původní objem injekční lahvičky a/nebo s koncentrací < 80 000 IU/ml, mají být použity okamžitě.

Intratekální a intracerebroventrikulární podání:

Tento léčivý přípravek musí být rekonstituován za aseptických podmínek. Podávaný objem nemá překročit 1 ml (koncentrace rekonstituovaného roztoku je 125 000 IU/ml). U roztoků určených k intratekálnímu a intracerebroventrikulárnímu podání má být léčivý přípravek rekonstituován a ihned použit.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Rompharm Company S.R.L.
Eroilor Street, 1A, Otopeni 075100, Ilfov
Rumunsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/132/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 9. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2025