

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Colistimethate Olikla 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok  
Colistimethate Olikla 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 (prášek pro injekci/infuzi).

Bílý až téměř bílý prášek.  
pH: 7,0–9,0

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

*Intravenózní podání:*

Přípravek Colistimethate Olikla 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

##### **Intravenózní podání**

##### Dávkování

Dávka, která bude podána, a délka léčby mají zohledňovat závažnost infekce, stejně jako klinickou odpověď. Je nutné dodržovat léčebná doporučení.

Dávka se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (international unit, IU) sodné soli kolistimethátu (colistimethate sodium, CMS). Převodní tabulka množství CMS v IU na CMS v mg a na aktivitu báze kolistinu (colistin base activity, CBA) je uvedena 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 naznačuje, 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 renální substituční terapií.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

Při poruše funkce ledvin je nutná úprava dávkování, ale farmakokinetická data dostupná 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.

<b>Clearance kreatininu (ml/min)</b>	<b>Denní dávka</b>
$< 50-30$	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 klasickou hemodialýzou a kontinuální venovenózní hemo(dia)filtrací (CVVHF, CVVHDF). Jsou k dispozici velmi omezené údaje z populačních farmakokinetických studií od velmi malého počtu pacientů léčených renální substituční terapií. 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.

#### *Pediatrická populace*

Data podporující režim dávkování u pediatrických pacientů jsou velmi omezená. Při volbě dávky je třeba vzít v úvahu zralost ledvin. Dávka má být založena na tukuprosté tělesné hmotnosti (lean body weight).

*Děti s tělesnou hmotností ≤ 40 kg*  
75 000–150 000 IU/kg/den rozdělených do 3 dávek.

U dětí s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg je třeba 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.  
Přípravek Colistimethate Olikla se podává intravenózně jako pomalá infuze po dobu 30–60 minut.

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

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 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 přibližné.

#### **Převodní tabulka pro CMS**

<b>Síla</b>		
<b>CMS (IU)</b>	<b>CMS (mg)*</b>	<b>CBA (mg)</b>
12 500	1	0,4
150 000	12	5
1 000 000	80	34
4 500 000	360	150
9 000 000	720	300

\* Nominální síla léčivé látky = 12 500 IU/mg

CMS – sodná sůl kolistimethátu

CBA – aktivita báze kolistinu

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, kolistin nebo na polymyxin B.

### 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 na intravenózní kolistin byl hlášen zejména tehdy, 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 (> 6 MIU/den), použití nasycovací dávky a použití u zvláštních populací (pacienti s poruchou funkce ledvin a pediatrická populace). Sodná sůl kolistimethátu má být použita pouze v případě, pokud jiná, častěji předepisovaná antibiotika nejsou účinná nebo vhodná.

#### Pseudo-Bartterův syndrom

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.

#### Nefrotoxicita

Byla hlášena porucha funkce ledvin. Obvykle k ní docházelo po podání vyšších než doporučených intravenózních nebo intramuskulárních dávek u pacientů s normální funkcí ledvin nebo při nedostatečném snížení intravenózní nebo intramuskulární dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo při současném podání s jinými nefrotoxickými léčivými přípravky (viz bod 4.5). Tento účinek je obvykle reverzibilní po ukončení terapie.

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 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 s délkou léčby. Vzhledem k potenciálně zvýšenému riziku renální toxicity je nutné zvážit přínos prodloužené léčby.

Při podávání sodné soli kolistimethátu dětem mladším než 1 rok 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 také není znám.

#### Hypersenzitivita

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

#### Neurotoxicita

Bylo hlášeno, že vysoké sérové koncentrace sodné soli kolistimethátu, které mohou souviset s předávkováním nebo s 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). Současné používání s nedepolarizujícími svalovými relaxancii nebo antibakteriálními přípravky s

podobnými neurotoxickými účinky může rovněž vyvolat neurotoxicitu. Snížení dávky sodné soli kolistimethátu může příznaky zmírnit.

#### Myasthenia gravis

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

#### Porfyrie

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

#### Onemocnění spojené s bakterií *Clostridioides difficile*

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 se během používání nebo po ukončení podávání sodné soli kolistimethátu objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutné zvážit ukončení léčby a podání specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Nesmějí být podána antiperistaltika.

#### Intratekální nebo intracerebroventrikulární podání

Intravenózně podaná sodná sůl kolistimethátu nepřechází přes 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.

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**

Vzhledem k tomu, že nefrotoxické a/nebo neurotoxické účinky mohou být aditivní, je nutné se vyhnout současnému nebo následnému podání sodné soli kolistimethátu a dalších léčivých přípravků s podobným toxickým potenciálem (např. aminoglykosidy, amfotericin B, kapreomycin, methoxyfluran, polymyxin-B-sulfát, vankomycin), pokud je to možné.

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 z enzymů P450 (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.

Neuromuskulární blokátory (např. tubokurarin, suxamethonium, ether, dekamethonium, gallamin) a další léčiva (např. natrium-citrát) potencují neuromuskulární blokádu vyvolanou sodnou solí kolistimethátu a tato léčiva mají být u pacientů léčených sodnou solí kolistimethátu používána s nejvyšší opatrností.

U pacientů s onemocněním myasthenia gravis má být současná léčba sodnou solí kolistimethátu s makrolidy, jako jsou azithromycin a klarithromycin, nebo s 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 jednorázovou dávkou u těhotných žen ukazují, že sodná sůl kolistimethátu prochází placentární bariérou a při podávání opakovaných dávek těhotným pacientkám může existovat riziko fetální toxicity. Sodná sůl kolistimethátu se má v těhotenství používat pouze tehdy, pokud přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

### Kojení

Jelikož je sodná sůl kolistimethátu vylučována do mateřského mléka, má být podávána kojícím ženám pouze tehdy, pokud je to opravdu potřebné.

### 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

Po intravenózním podání jsou nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky poruchy funkce ledvin a vzácněji selhání ledvin, obvykle po použití vyšších než doporučených dávek u pacientů s normální renální funkcí, nebo nedostatečné snížení dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo při současném používání s jinými nefrotoxickými antibakteriálními přípravky. Účinek je obvykle reverzibilní po ukončení léčby, ale vzácně může být nutná intervence (renální substituční terapie).

Bylo hlášeno, že vysoké sérové koncentrace sodné soli kolistimethátu, které mohou být spojeny s předávkováním nebo nedostatečným snížením dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, mohou vést k neurotoxickým účinkům, jako jsou parestezie obličeje, svalová slabost, vertigo, nezřetelná řeč, vazomotorická nestabilita, poruchy zraku, zmatenost, psychóza a apnoe. Současné používání s nedepolarizujícími svalovými relaxanciemi nebo antibiotiky s podobnými neurotoxicými účinky může rovněž vést k neurotoxicitě. Snížení dávky sodné soli kolistimethátu může příznaky zmírnit.

Je známo, že se mohou vyskytnout hypersenzitivní reakce, jako je kožní vyrážka a angioedém. Pokud se tyto reakce vyskytnou, léčba sodnou solí kolistimethátu má být ukončena.

Níže jsou uvedeny nežádoucí účinky podle systému klasifikace orgánů a četnosti MedDRA. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nežádoucí účinky hlášené po intravenózním podání sodné soli kolistimethátu:

Třída orgánových systémů MedDRA	Frekvence	Hlášený nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce, jako je kožní vyrážka a angioedém
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo	Pseudo-Bartterův syndrom
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Neurotoxicita, jako je faciální, orální a periorální parestezie, bolest hlavy, svalová slabost

	Není známo	Závrať, ataxie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Velmi časté	Pruritus
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi časté	Porucha funkce ledvin prokázaná zvýšenou hladinou kreatininu a/nebo močoviny v krvi a/nebo sníženou renální clearance kreatininu
	Vzácné	Selhání ledvin
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Není známo	Reakce v místě vpichu

#### 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](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

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

Žádné specifické antidotum není k dispozici, aplikuje se podpůrná léčba. Lze zvážit 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 vůči aerobním gramnegativním bakteriím, které mají hydrofobní vnější membránu.

#### Rezistence

Rezistentní bakterie jsou charakterizovány modifikací fosfátových skupin lipopolysacharidů, které jsou nahrazeny olaminem nebo aminoarabinózou. Přirozeně 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 (polymyxinem E) a polymyxinem B. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku polymyxinů se liší od dalších antibakteriálních látek, neočekává se, že by rezistence na kolistin a polymyxin pouze výše uvedeným mechanismem vedla k rezistenci na další lékové skupiny.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah (PK/PD)

Bylo hlášeno, že polymyxiny mají baktericidní, na koncentraci závislý účinek na citlivé bakterie. 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) sodné soli kolistimethátu: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

### Citlivost

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

<b>Obvykle citlivé druhy</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<b>Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dříve <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Přirozeně rezistentní organismy</b>
<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 se u kriticky nemocných pacientů liší od farmakokinetiky u pacientů s méně závažnou fyziologickou poruchou a u zdravých dobrovolníků. Následující údaje jsou založeny na studiích využívajících HPLC pro stanovení plazmatických koncentrací CMS/kolistinu.

Po infuzi sodné soli kolistimethátu je neaktivní prekurzor přeměněn na aktivní kolistin. Bylo zjištěno, že u kriticky nemocných pacientů je vrcholových plazmatických koncentrací kolistinu dosahováno se zpožděním až 7 hodin po podání sodné soli kolistimethátu.

Absorpce z gastrointestinálního traktu neprobíhá u zdravého jedince ve významné míře.

### Distribuce

Distribuční objem kolistinu u zdravých jedinců je nízký a odpovídá přibližně extracelulární tekutině. 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 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, jeho clearance je závislá na clearance kreatininu a se snižující se renální funkcí se větší množství CMS přeměňuje 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 hodin.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje o potenciální genotoxicitě jsou omezené a údaje o kancerogenitě pro sodnou sůl kolistimethátu chybí. Bylo prokázáno, že sodná sůl kolistimethátu indukuje *in vitro* chromozomální aberace v lidských lymfocytech. Tento účinek může souviset se snížením mitotického indexu, které bylo také pozorováno.

Studie reprodukční toxicity na laboratorních potkanech a myších nenaznačují teratogenní vlastnosti. Nicméně intramuskulární podávání sodné soli kolistimethátu v dávkách 4,15 a 9,3 mg/kg králíkům během organogeneze mělo za následek pes equinvarus u 2,6, resp. 2,9 % zárodků. Tyto dávky představují 0,5- a 1,2 násobek maximální denní dávky u lidí. Kromě toho u dávky 9,3 mg/kg nastala zvýšená resorpce.

Nejsou k dispozici žádné další předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti, které by byly relevantní pro předepisujícího lékaře a doplňovaly by údaje o bezpečnosti získané z expozice pacientů a již zahrnuté v jiných bodech SmPC.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Je třeba se vyhnout mísení roztoků obsahujících sodnou sůl kolistimethátu s jinými infuzními nebo injekčními roztoky.

Přidání dalších antibiotik, jako jsou erythromycin, tetracyklin nebo cefalotin, k roztoku sodné soli kolistimethátu může způsobit precipitaci.

### 6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené:  
3 roky.

#### Rekonstituovaný/naředěný roztok:

Hydrolyza kolistimethátu se výrazně zvýší, pokud je rekonstituován a naředěn pod jeho kritickou micelární koncentrací, která činí přibližně 80 000 IU/ml. Roztoky s nižší koncentrací mají být použity okamžitě.

Po rekonstituci v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) nebo vody pro injekci byla u intravenózních roztoků v původní injekční lahvičce prokázána chemická a fyzikální stabilita před použitím po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

Intravenózní roztoky vzniklé rozpuštěním v 10 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) a dále naředěné do vaku s 50 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) mají být použity okamžitě.

Z mikrobiologického hlediska, pokud metoda otevření/rekonstituce/ředění nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Jestliže není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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

Objem podaného roztoku pro intratekální nebo intracerebroventrikulární podání nemá překročit 1 ml (koncentrace rekonstituovaného roztoku 125 000 IU/ml). Rekonstituovaný roztok má být podán okamžitě.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci/naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička z čirého skla třídy I o objemu 10 ml, uzavřená šedou chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1 a 10 injekčních lahviček.

Na trhu nemusejí 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 nejvýše v 10 ml vody pro injekci nebo injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Maximální dávka, kterou lze podat intravenózní injekcí, jsou 2 MIU zředěné v 10 ml a podávané po dobu nejméně 5 minut.

###### *Pro infuzi:*

Obsah rekonstituované lahvičky lze naředit, obvykle 50 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%), a podávat po dobu přibližně 30 minut.

Léčivý přípravek je třeba před použitím (i po naředění) vizuálně zkontrolovat. Mají být použity pouze číré roztoky bez viditelných částic.

###### *Pro intratekální a intracerebroventrikulární podání:*

Při intratekálním a intracerebroventrikulárním způsobu podání nemá podaný objem překročit 1 ml (rekonstituovaná koncentrace 125 000 IU/ml). Rekonstituovaný roztok má být podán okamžitě.

Během rekonstituce injekční lahvičku jemně protřepejte, aby se zabránilo tvorbě pěny. Roztoky jsou určeny pouze k jednorázovému použití a jakýkoli zbývající roztok je třeba zlikvidovat.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad, který byl ve styku s léčivým přípravkem, musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Olikla s.r.o., náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Colistimethate Olikla 1 MIU: 15/344/23-C

Colistimethate Olikla 2 MIU: 15/345/23-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 7. 10. 2025

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

7. 10. 2025