

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Colistimethate Noridem 1 MIU prášek pro roztok k rozprašování
Colistimethate Noridem 2 MIU prášek pro roztok k rozprašování

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 roztok k rozprašování.

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný prášek.

pH jedné injekční lahvičky prášku 1 MIU sodné soli kolistimethátu v 3 ml: 6,5 – 8,5

pH jedné injekční lahvičky prášku 2 MIU sodné soli kolistimethátu v 4 ml: 6,5 – 8,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Colistimethate Noridem podávaný inhalačně je indikován k léčbě chronických plicních infekcí způsobených bakterií *Pseudomonas aeruginosa* u dospělých a pediatrických pacientů s cystickou fibrózou (viz bod 5.1).

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Doporučuje se, aby sodná sůl kolistimethátu (CMS) byla podána pod dohledem lékaře, který má dostatečné zkušenosti s jejím použitím.

Dávkování

Dávkování je možné upravit v závislosti na závažnosti onemocnění a klinické odpovědi.

Rozsah doporučeného dávkování:

Inhalační podání

Dospělí, dospívající a děti ve věku 2 let a starší

1 – 2 MIU dvakrát až třikrát denně (max. 6 MIU/den)

Děti mladší 2 let 0,5 – 1 MIU dvakrát denně (max. 2 MIU/den)

Je nutné dodržovat příslušné klinické pokyny pro léčebný režim, včetně délky léčby, pravidelnosti a současného podávání dalších antibakteriálních látek.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Úprava dávky není považována za nutnou.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávky není považována za nutnou, doporučuje se však postupovat s opatrností u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 4.5).

Porucha funkce jater

Úprava dávky není považována za nutnou.

Způsob podávání

Inhalační podání.

Vhodnými nebulizátory (rozprašovači) jsou opakovaně použitelné tryskové nebulizátory PARI LC PLUS nebo PARI LC SPRINT, které se používají s vhodným kompresorem (PARI TurboBOY SX) nebo membránový nebulizátor, konkrétně eFlow rapid.

Oba typy kompresorů mají vypínač a jsou uživatelsky přívětivé.

Colistimethate Noridem 1 MIU je určený pro inhalační podávání pomocí vhodného nebulizátoru, jako je uvedeno výše.

Charakteristiky podávání léčiva ze studií *in vitro* s různými systémy rozprašovačů jsou podrobně uvedeny v následující tabulce:

Parametr	Nebulizační systém		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	<i>eFlow rapid</i>
Celkové množství léku dodané z náustku nebulizátoru (MIU)	0,67	0,607	0,542
Rychlost podávání léku (MIU/min)	0,076	0,068	0,128
Frakce jemných částic (% < 5 µm)	59,74	51,1	49,5
Distribuce velikosti kapiček. Hmotnostní medián aerodynamického průměru (Mass Median Aerodynamic Diameter/MMAD) (µm)	3,8	4,6	4,6
Geometrická směrodatná odchylka (Geometric Standard Deviation/GSD)	2,5	2,4	2,1
Měření s použitím sodné soli kolistimethátu 1 MIU rekonstituovaného v 3 ml 0,9% roztoku chloridu sodného			

Sodná sůl kolistimethátu je v rekonstitučním médiu velmi dobře rozpustná. Doporučená technika rozpouštění léčivého přípravku je přidání 3 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující Colistimethate Noridem MIU za mírného protřepávání.

Colistimethate Noridem 2 MIU je určený pro inhalační podání pomocí vhodného nebulizátoru, jako je uvedeno výše.

Charakteristiky podávání léčiva ze studií *in vitro* s různými systémy rozprašovačů jsou podrobně uvedeny v následující tabulce:

Parametr	Nebulizační systém		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	<i>eFlow rapid</i>
Celkové množství léku dodané z náustku nebulizátoru (MIU)	1,256	1,319	1,207
Rychlost podávání léku (MIU/min)	0,119	0,124	0,183

Frakce jemných částic (% < 5 µm)	65,3	53,7	50,0
Distribuce velikosti kapiček. Hmotnostní medián aerodynamického průměru (Mass Median Aerodynamic Diameter/MMAD) (µm)	3,7	4,4	4,8
Geometrická směrodatná odchylka (Geometric Standard Deviation/GSD)	2,4	2,1	1,8
Měření s použitím sodné soli kolistimethátu 2 MIU rekonstituovaného v 4 ml 0,9% roztoku chloridu sodného			

Sodná sůl kolistimethátu je v rekonstitučním médiu velmi dobře rozpustná. Doporučená technika rozpouštění léčivého přípravku je přidání 4 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 %) do injekční lahvičky obsahující Colistimethate Noridem 2 MIU za mírného protřepávání.

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

Vzhledem k možnému pění je třeba se vyhnout silnému protřepávání. Výsledný roztok určený k nebulizaci má být čirý a opatrně přenesen do zásobníku léku nebulizátoru.

Roztok je určen pouze k jednorázovému použití a zbývající roztok je třeba zlikvidovat.

Nebulizátor musí být během provozu uchovávan podle pokynů příslušného nebulizátoru.

Pacient má během inhalace sedět ve vzpřímené poloze a normálně dýchat. Inhalace má být prováděna bez přerušování normálního dýchání.

Nebulizátor musí být po použití vyčištěn a vydezinfikován, jak je popsáno v "návodu k použití" příslušného nebulizátoru.

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolyze na léčivou látku kolistin ve vodném roztoku. Zvláštní opatření pro likvidaci rekonstituovaných roztoků a pro zacházení s nimi naleznete v bodu 6.6.

Pokud pacient používá jiné léčivé přípravky, mají být používány v pořadí doporučeném lékařem.

Převodní tabulka dávek:

V EU smí 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 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 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

Bronchospasmus a kašel

Při inhalaci se může vyskytnout bronchospasmus nebo kašel. Tyto reakce obvykle při pokračující léčbě vymizí nebo se významně zmírní a mohou být zmírněny vhodnou léčbou beta₂-agonisty před nebo po inhalaci suchého prášku sodné soli kolistimethátu. Pokud bronchospasmus nebo kašel přetrvávají a jsou klinicky významné, má být zváženo ukončení léčby.

FEV₁ má být hodnoceno před podáním dávky a po něm. Pokud existují známky bronchiální hyperreaktivita indukované sodnou solí kolistimethátu u pacienta, který nedostává předléčbu bronchodilatancii, má být vyšetření zopakováno při jiné příležitosti s použitím bronchodilatancia. Průkaz bronchiální hyperreaktivita v přítomnosti bronchodilatancia může svědčit pro alergickou reakci a léčba sodnou solí kolistimethátu má být ukončena. Vzniklý bronchospasmus má být léčen podle klinického stavu pacienta.

Bronchiální hyperreaktivita v odpovědi na sodnou sůl kolistimethátu se může vyvinout při dlouhodobém užívání, a proto se doporučuje hodnotit FEV₁ před léčbou a po léčbě při pravidelných návštěvách lékaře.

Porucha funkce ledvin/nefrotoxicita

U všech pacientů je třeba na začátku léčby a pravidelně během léčby monitorovat funkci ledvin. Dávku sodné soli kolistimethátu je třeba upravit podle clearance kreatininu (viz bod 4.2). Pacienti s hypovolemií nebo pacienti, kteří dostávají jiné potenciálně nefrotoxicke léčivé přípravky, jsou vystaveni zvýšenému riziku nefrotoxicity kolistinu (viz body 4.5 a 4.8). V některých studiích byla zaznamenána souvislost nefrotoxicity s kumulativní dávkou a délkou léčby. Přínos prodlouženého trvání léčby má být vyvážen potenciálně zvýšeným rizikem renální toxicity.

Hemoptýza

Hemoptýza je komplikací cystické fibrózy a je častější u dospělých pacientů. Podávání sodné soli kolistimethátu u pacientů s klinicky významnou hemoptýzou má být zahájeno nebo v něm má být pokračováno pouze tehdy, pokud jsou přínosy léčby považovány za převyšující riziko vyvolání dalšího krvácení.

Akutní respirační exacerbace

Pokud se rozvinou akutní respirační exacerbace, má být zvážena další intravenózní nebo perorální antibakteriální léčba.

Plísňová superinfekce dutiny ústní

Po každé inhalaci sodné soli kolistimethátu mají být ústa vypláchnuta vodou, která se nemá polykat. Výplach může snížit riziko vzniku plísňové superinfekce dutiny ústní během léčby a může také zmírnit nepříjemnou chuť spojenou s podáváním sodné soli kolistimethátu.

Pediatrická populace

Při podávání sodné soli kolistimethátu dětem ve věku < 1 roku se doporučuje opatrnost, protože v této věkové skupině není funkce ledvin plně zralá. Dále není znám vliv nezralé funkce ledvin a metabolismu na přeměnu sodné soli kolistimethátu na kolistin.

Neurotoxicita

Bylo hlášeno, že vysoké sérové koncentrace sodné soli kolistimethátu, které mohou být spojeny s předávkováním nebo snížením dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin, vedou k neurotoickým účinkům, jako je faciální parestezie, svalová slabost, vertigo, nezřetelná řeč, vazomotorická nestabilita, poruchy vidění, zmatenost, psychóza a apnoe. Je třeba monitorovat periorální parestézii a parestézii končetin, které jsou známkami předávkování (viz bod 4.9).

Jiné

V případě alergické reakce musí být léčba sodnou solí kolistimethátu přerušena a musí být provedena odpovídající opatření.

Je známo, že sodná sůl kolistimethátu snižuje presynaptické uvolňování acetylcholinu na nervosvalovém spojení má být u pacientů s myasthenií gravis používán s největší opatrností a pouze v případě, že je to jednoznačně nutné.

Po intramuskulárním podání sodné soli kolistimethátu byla hlášena zástava dechu. Zhoršená funkce ledvin zvyšuje možnost apnoe a nervosvalové blokády po podání sodné soli kolistimethátu.

Porfyrie

U pacientů s porfyrií má být sodná sůl kolistimethátu používána s velmi zvýšenou opatrností.

Mikrobiální rezistence

Kolitida spojená s antibiotiky a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních přípravků a mohou se vyskytnout i u sodné soli kolistimethátu. Jejich závažnost se může pohybovat od mírné až po život ohrožující. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během používání sodné soli kolistimethátu nebo po něm objeví průjem (viz bod 4.8). Je třeba zvážit přerušování léčby a podání specifické léčby *infekce bakterií Clostridium difficile*. Léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku, nesmí být podávány.

Sodík

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Je třeba dbát opatrnosti při současném používání s jinými lékovými formami sodné soli kolistimethátu, protože je málo zkušeností a existuje možnost sumární toxicity.

Nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*. Mechanismus přeměny sodné soli kolistimethátu na léčivou látku kolistin není charakterizován. Stejně tak není znám mechanismus clearance kolistinu, včetně transportu ledvinami. Ve studiích *in vitro* na lidských hepatocytech sodná sůl kolistimethátu ani kolistin neindukovaly aktivitu žádného cytochromu P 450 (CYP) z testovaných enzymů (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5).

Při současném podávání sodné soli kolistimethátu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují enzymy metabolizující léčiva, nebo s léčivými přípravky, o nichž je známo, že jsou substráty pro mechanismy renálního transportéru, je třeba mít na paměti možnost lékových interakcí.

Vzhledem k účinkům kolistinu na uvolňování acetylcholinu má být nedepolarizující svalová relaxancia u pacientů používajících sodnou sůl kolistimethátu používána s opatrností, protože by mohlo dojít k prodloužení jejich účinku (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 neurotoickým a/nebo nefrotoickým 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

Fertilita

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

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, *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.

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 vozidla a neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky po nebulizaci sodné soli kolistimethátu jsou kašláním a bronchospasmus (projevující se tísní na hrudi, který může být zjištěn poklesem FEV₁) přibližně u 10 % pacientů (viz také bod 4.4).

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce níže podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. 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).

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému	-	Hypersenzitivní reakce, např. kožní vyrážka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel, tíseň na hrudi, bronchokonstrikce nebo bronchospasmus	-
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	-	Bolest v krku a bolestivá ústa

Pokud se vyskytnou hypersenzitivní reakce, jako je kožní vyrážka, léčba sodnou solí kolistimethátu má být ukončena.

Případy bolesti v krku nebo bolestivých úst mohou být způsobeny hypersenzitivitou nebo superinfekcí způsobenou druhem rodu *Candida*.

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
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Předávkování může mít za následek nervosvalovou 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 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 patřící do skupiny polymyxinů. Polymyxiny účinkují tak, že poškozují buněčnou membránu a výsledné fyziologické účinky jsou pro bakterii letální. Polymyxiny jsou selektivní pro aerobní gramnegativní bakterie, které mají hydrofobní vnější membránu.

Rezistence

Rezistentní bakterie se vyznačují modifikací fosfátových skupin lipopolysacharidu, které jsou substituovány ethanolaminem nebo aminoarabinózou. Přirozeně rezistentní gramnegativní bakterie, jako jsou *Proteus mirabilis* a *Burkholderia cepacia*, vykazují úplnou substituci svých lipidových fosfátů ethanolaminem nebo aminoarabinózou.

Očekává se zkřížená rezistence mezi kolistinem (polymyxinem E) a polymyxinem B. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku polymyxinů je odlišný od mechanismu účinku jiných antibakteriálních látek, neočekává se, že by rezistence ke kolistinu a polymyxinu pouze na základě výše uvedeného mechanismu vedla k rezistenci k jiným skupinám léčivých přípravků.

Farmakokinetický (PK)/ Farmakodynamický (PD) profil

Bylo zjištěno, že polymyxiny mají baktericidní účinek na citlivé bakterie závislý na koncentraci. Poměr AUC/ MIC je ve vzájemném vztahu s klinickou účinností.

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.

Gastrointestinální absorpce je zanedbatelná, proto je nepravděpodobné, že by spolknutí sodné soli kolistimethátu usazeného v nosohltanu přispělo k systémové expozici.

Absorpce po plicním podání je ovlivněna typem nebulizačního systému, velikostí aerosolových částic a stavem plicního onemocnění.

Studie na zdravých dobrovolnících, kteří inhalovali sodnou sůl kolistimethátu, prokázala, že hodnota C_{max} polymyxinu E1 (jedné z aktivních složek přípravku Colistimethate Noridem) se pohybovala mezi 40,0 a 69,9 ng/ml a hodnota AUC mezi 350 a 668 ng/ml/h v závislosti na použitém nebulizátoru, objemu náplně a koncentraci, která se pohybovala v rozmezí od 0,3 MIU do 2 MIU. Poločas eliminace byl přibližně 5,2 hodiny. Absolutní biologická dostupnost byla vypočtena v rozmezí 5 % až 18 % v závislosti na použitém nebulizátoru. Po intravenózním podání dávky 0,5 MIU byla hodnota AUC 3 352 ng/ml/h a C_{max} 1 232 ng/ml.

Při inhalační léčbě pacientů je proto třeba mít vždy na paměti možnost systémové absorpce.

Distribuce

Distribuční objem kolistinu u zdravých jedinců je nízký a odpovídá přibližně extracelulární tekutině (ECF). U kriticky nemocných osob je distribuční objem významně zvětšen. Vazba na bílkoviny je mírná a při vyšších koncentracích klesá. Polymyxiny přetrvávají v játrech, ledvinách, mozku, srdci a svalech. Jedna studie u pacientů s cystickou fibrózou uvádí distribuční objem v ustáleném stavu 0,09 l/kg. Při absenci meningeálního zánětu je penetrace do mozkomíšního moku (CSF) minimální, ale v přítomnosti meningeálního zánětu se zvyšuje.

CMS i kolistin vykazují lineární PK v klinicky relevantním rozmezí dávky.

Biotransformace

Sodná sůl kolistimethátu je *in vivo* přeměňována na bázi. Vzhledem k tomu, že 80 % parenterálně podané dávky lze vyloučit močí v nezměněné formě a nedochází k biliární exkreci, lze předpokládat, že zbývající část léčivé látky je inaktivována ve tkáních. Mechanismus této inaktivace není znám.

Eliminace

Eliminace sodné soli kolistimethátu po nebulizaci nebyla studována.

Odhaduje se, že přibližně 30 % sodné soli kolistimethátu se u zdravých jedinců přemění na kolistin, jeho clearance závisí na clearance kreatininu a s poklesem funkce ledvin se větší část CMS přemění na kolistin. U pacientů s velmi špatnou funkcí ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) může být rozsah přeměny až 60–70 %. CMS se eliminuje převážně ledvinami glomerulární filtrace. U zdravých osob se 60–70 % CMS vyloučí v nezměněné podobě močí během 24 hodin.

Eliminace aktivního kolistinu není úplně charakterizována. Kolistin podléhá rozsáhlé renální tubulární reabsorpci a může být buď vyloučen mimo ledviny nebo může podléhat renálnímu metabolismu s možností renální akumulace. Clearance kolistinu je snížena při poškození ledvin, pravděpodobně v důsledku zvýšené konverze CMS.

Eliminační poločas kolistinu u zdravých jedinců a u osob s cystickou fibrózou je uváděn kolem 3 hodin, resp. 4 hodin, s celkovou clearance kolem 3 l/h. U kriticky nemocných pacientů se poločas prodlužuje přibližně na 9–18 hodin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Údaje o potenciální genotoxicitě jsou omezené a údaje o karcinogenitě sodné soli kolistimethátu nejsou dostupné. 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 a 9,3 mg/kg mělo za následek pes equinvarus (chybné postavení nohy) u 2,6 % a 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 žádné další předklinické údaje 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 roztoků pro rozprašování s obsahem sodné soli kolistimethátu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Rekonstituovaný roztok:

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

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

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku v původní lahvičce o koncentraci $\geq 80\,000$ IU/ml před použitím byla prokázána pro:

- 1 MIU 3 hodiny při teplotě 2 °C –8 °C, pokud je rozpuštěn ve 3 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo ve vodě pro injekci.

- 2 MIU po dobu 3 hodin při teplotě 2 °C –8 °C, pokud je rozpuštěn ve 4 ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) nebo ve vodě pro injekci.

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

Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

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 ze skla třídy I o objemu > 10 ml s 20mm brombutylovou pryžovou zátkou a utěsněná 20mm hliníkovým uzávěrem (bílým strhávacím nebo šedým odtrhovacím).

2 MIU: injekční lahvička ze skla třídy I o objemu > 10 ml s 20mm brombutylovou pryžovou zátkou a utěsněná 20mm hliníkovým uzávěrem (oranžovým strhávacím nebo fialovým odtrhovacím).

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 roztoku pro rozprašování

Obsah injekční lahvičky je třeba rekonstituovat buď vodou pro injekci, nebo injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Sodná sůl kolistimethátu je v rekonstitučním médiu velmi dobře rozpustná. Doporučenou technikou pro rozpuštění léčivého přípravku je přidání 3 ml izotonického roztoku chloridu sodného (0,9 %) do lahvičky obsahující Colistimethate Noridem 1 MIU za mírného protřepání nebo přidání 4 ml izotonického roztoku chloridu sodného do injekční lahvičky obsahující Colistimethate Noridem 2 MIU za mírného protřepání.

Výstup z rozprašovače může být vypouštěn do volného ovzduší nebo může být připojen filtr. Rozprašování má probíhat v dobře větrané místnosti.

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

Roztoky jsou určeny pouze k jednorázovému použití a jakýkoli zbývající roztok má být zlikvidován.

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: 15/470/20-C
Colistimethate Noridem 2 MIU: 15/471/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 1. 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 1. 2026