

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Colistimethate Noridem 1 MIU prášok na roztok pre rozprašovač
Colistimethate Noridem 2 MIU prášok na roztok pre rozprašovač

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 milión IU (MIU) sodnej soli kolistimetátu.
Každá injekčná liekovka obsahuje 2 milióny IU sodnej soli kolistimetátu.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na roztok pre rozprašovač.

Biely až sivobiely lyofilizovaný prášok.

pH jednej injekčnej liekovky s práškom obsahujúcim 1 milión IU sodnej soli kolistimetátu v 3 ml:
6,5 – 8,5

pH jednej injekčnej liekovky s práškom obsahujúcim 2 milióny IU sodnej soli kolistimetátu v 4 ml:
6,5 – 8,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Odporúča sa podávať sodnú soľ kolistimetátu (*colistimethate sodium*, CMS) pod dohľadom lekárov s primeranými skúsenosťami s jeho používaním.

Dávkovanie

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

Odporúčaný rozsah dávky:

Podávanie cestou inhalácie

Dospelí, dospelievajúci a deti ≥ 2 roky

1 – 2 milióny IU dva až trikrát denne (max. 6 miliónov IU/deň)

Deti < 2 roky

0,5 – 1 milión IU dvakrát denne (max. 2 milióny IU/deň)

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

Osobitné populácie

Starší ľudia

Úprava dávky nie je potrebná.

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky nie je potrebná, aj keď u pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča opatrnosť (pozri časti 4.4 a 4.5)

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky nie je potrebná.

Spôsob podávania

Na inhalačné použitie.

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

Oba typy kompresorov sú zapínacie/vypínacie a sú užívateľsky vhodné.

Colistimethate Noridem 1 MIU je určený na inhalačné podávanie pomocou vhodného rozprašovača (ako je uvedené vyššie).

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

Parameter	Rozprašovací systém		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	<i>eFlow rapid</i>
Celkové množstvo lieku dodané z náustka rozprašovača (milión IU)	0,670	0,607	0,542
Rýchlosť podávania lieku (milión IU/min)	0,076	0,068	0,128
Frakcia jemných častíc (% < 5 µm)	59,74	51,1	49,5
Distribúcia veľkosti kvapôčok. Hmotnostný stredný aerodynamický priemer (<i>Mass Median Aerodynamic Diameter/MMAD</i>) (µm)	3,8	4,6	4,6
Geometrická smerodajná odchýlka (<i>Geometric Standard Deviation/GSD</i>)	2,5	2,4	2,1
Merané s použitím sodnej soli kolistimetátu 1 milión IU rekonštituovaného v 3 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného			

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

Colistimethate Noridem 2 MIU je určený na podávanie rozprašovaním pomocou vhodného rozprašovača (ako je uvedené vyššie).

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

Parameter	Rozprašovací systém		
	<i>PARI LC Sprint</i>	<i>PARI LC plus</i>	<i>eFlow rapid</i>
Celkové množstvo lieku dodané z náustka rozprašovača (milión IU)	1,256	1,319	1,207
Rýchlosť podávania lieku (milión IU/min)	0,119	0,124	0,183
Frakcia jemných častíc (% < 5 µm)	65,3	53,7	50
Distribúcia veľkosti kvapôčok. Hmotnostný stredný aerodynamický priemer (<i>Mass Median Aerodynamic Diameter/MMAD</i>) (µm)	3,7	4,4	4,8
Geometrická smerodajná odchýlka (<i>Geometric Standard Deviation/GSD</i>)	2,4	2,1	1,8
Merané s použitím sodnej soli kolistimetátu 2 milióny IU rekonštituovaného v 4 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného			

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

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Liek sa nemá silno pretrepávať kvôli potenciálnemu peneniu roztoku. Výsledný roztok pre rozprašovanie má byť číry a má sa starostlivo premiestniť do zásobníka na lieky rozprašovača.

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

Počas prevádzky rozprašovača musíte dodržiavať návod na použitie príslušného rozprašovača.

Počas inhalácie má pacient sedieť vo vzpriamenej polohe a má normálne dýchať. Inhalácia sa má vykonávať bez akéhokoľvek prerušenia normálneho dýchania.

Rozprašovač sa musí po použití vyčistiť a dezinfikovať podľa návodu na použitie príslušného rozprašovača.

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

Ak prebieha aj iná liečba, má sa vykonávať v poradí odporúčanom lekárom.

Prepočet sily lieku

V Európskej únii sa musí dávka sodnej soli kolistimetátu (CMS) predpisovať a podávať iba v IU. Označenie obalu lieku uvádza množstvo IU v injekčnej liekovke.

Vyskytli sa nejasnosti a chyby pri liečbe z dôvodu rôznych vyjadrení dávky, čo sa týka sily. V Spojených štátoch amerických a v iných častiach sveta sa dávka vyjadruje v miligramoch aktivity kolistínovej bázy (mg CBA, *colistin base activity*).

Nasledovná konverzná tabuľka je pripravená pre informáciu a hodnoty sa musia považovať za nominálne a iba približné.

Konverzná tabuľka pre CMS

Sila		≈ hmotnosť CMS (mg)*
IU	≈ mg CBA	
12 500	0,4	1
150 000	5	12
1 000 000	34	80
4 500 000	150	360
9 000 000	300	720

*Nominálna sila liečiva = 12 500 IU/mg

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na sodnú soľ kolistimetátu, kolistín alebo na polymyxíny.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Bronchospazmus a kašeľ

Pri inhalácii sa môže vyskytnúť bronchospazmus alebo kašeľ. Tieto reakcie zvyčajne vymiznú alebo sa výrazne zmiernia pri pokračovaní v liečbe a môžu sa zmierniť vhodnou liečbou beta₂-agonistami pred inhaláciou suchého prášku sodnej soli kolistimetátu alebo po nej. Ak bronchospazmus alebo kašeľ pretrvávajú, má sa zvážiť ukončenie liečby.

Pred podaním dávky a po nej sa má vyhodnotiť FEV₁. Ak sa u pacienta, ktorý nedostáva premedikáciu bronchodilatanciami, preukáže bronchiálna hyperreaktivita vyvolaná sodnou soľou kolistimetátu, test sa má zopakovať pri inej príležitosti s použitím bronchodilatancia. Preukázaná bronchiálna hyperreaktivita v prítomnosti bronchodilatancia môže naznačovať alergickú reakciu a liečba sodnou soľou kolistimetátu sa má ukončiť. Vzniknutý bronchospazmus sa má liečiť podľa klinického stavu.

Bronchiálna hyperreaktivita v odpovedi na sodnú soľ kolistimetátu sa môže vyvinúť časom pri dlhodobom používaní a odporúča sa, aby sa hodnoty FEV₁ pred liečbou a po nej vyhodnocovali počas pravidelných kontrol v zdravotníckom zariadení.

Porucha funkcie obličiek/Nefrotoxicita

U všetkých pacientov sa má na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sledovať funkcia obličiek. Dávka sodnej soli kolistimetátu sa má upraviť podľa klirensu kreatinínu (pozri časť 4.2). Kolistín zvyšuje riziko nefrotoxicity u pacientov, ktorí sú hypovolemickí alebo u tých, ktorí dostávajú iné potenciálne nefrotoxicke lieky (pozri časti 4.5 a 4.8). V niektorých štúdiách bola hlásená nefrotoxicita v súvislosti s kumuláciou dávky a dĺžkou liečby. Prínos z predĺženého trvania liečby má byť vyvážený v porovnaní s potenciálnym zvýšeným rizikom renálnej toxicity.

Hemoptýza

Hemoptýza je komplikáciou pri cystickej fibróze a častejšie sa vyskytuje u dospelých. Používanie sodnej soli kolistimetátu u pacientov s klinicky významnou hemoptýzou sa má začať alebo v ňom pokračovať len vtedy, ak sa predpokladá, že prínosy liečby prevyšujú riziká vyvolania ďalšieho krvácania.

Akútna respiračná exacerbácia

Ak sa vyvinú akútne respiračné exacerbácie, má sa zvážiť ďalšia intravenózna alebo perorálna antibakteriálna liečba.

Orálna mykotická superinfekcia

Po každej inhalácii sodnej soli kolistimetátu sa majú ústa vypláchnuť vodou. Voda na vyplachovanie sa nemá prehĺtať. Vyplachovanie môže znížiť riziko vzniku orálnej mykotickej superinfekcie počas liečby a môže tiež zmierniť nepríjemnú chuť spojenú so sodnou soľou kolistimetátu.

Pediatrická populácia

Pri podávaní sodnej soli kolistimetátu dojčatám mladším ako 1 rok sa vyžaduje opatrnosť, pretože v tejto vekovej skupine nie je funkcia obličiek úplne vyvinutá. Okrem toho, vplyv nevyvinutej funkcie obličiek a metabolizmu na konverziu sodnej soli kolistimetátu na kolistín nie je známy.

Neurotoxicita

Vysoké koncentrácie sodnej soli kolistimetátu v sére, ktoré môžu byť spojené s predávkovaním alebo neznížením dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viedli k neurotoxickým účinkom ako napr. faciálna parestézia, svalová slabosť, vertigo, zle zrozumiteľná reč, vazomotorická nestabilita, poruchy videnia, zmätenosť, psychóza a apnoe. Pri periorálnej parestézii a parestézii v končatinách, ktoré sú prejavom predávkovania (pozri časť 4.9), sa má vykonávať monitorovanie.

Iné

V prípade alergickej reakcie sa musí liečba sodnou soľou kolistimetátu ukončiť a musia byť vykonané vhodné opatrenia.

Je známe, že sodná soľ kolistimetátu znižuje presynaptické uvoľňovanie acetylcholínu pri nervovo-svalovom spojení, a preto sa má u pacientov s myasténiou gravis použiť s maximálnou opatrnosťou a iba ak je evidentne potrebná.

Po intramuskulárnom podaní sodnej soli kolistimetátu bola hlásená zástava dýchania. Zhoršená funkcia obličiek zvyšuje po podaní sodnej soli kolistimetátu pravdepodobnosť apnoe a nervosvalovej blokády.

Porfýria

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

Mikrobiálna rezistencia

Takmer u všetkých antibiotík bola hlásená kolitída a pseudomembránózna kolitída spojená s užívaním antibiotík a môže sa vyskytnúť aj pri sodnej soli kolistimetátu. Rozsah závažnosti môže byť od miernej až po život ohrozujúcu. Je dôležité zvážiť túto diagnózu u pacientov, u ktorých sa objavila hnačka počas alebo po podaní sodnej soli kolistimetátu (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť prerušenie liečby a podanie špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*. Lieky potláčajúce peristaltiku sa nemajú podávať.

Sodík

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné používanie ďalších liekových foriem sodnej soli kolistimetátu sa má uskutočňovať s opatrnosťou, pretože je málo skúseností a pravdepodobnosť kumulatívnej toxicity.

Neboli vykonané žiadne *in vivo* interakčné štúdie. Mechanizmus konverzie sodnej soli kolistimetátu na liečivo kolistín nie je popísaný. Mechanizmus klirensu kolistínu, vrátane spracovania obličkou, je tiež neznámy. Sodná soľ kolistimetátu alebo kolistín neaktivoval žiaden P 450 (CYP) enzým skúšaný (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) v *in vitro* štúdiách ľudských hepatocytov.

Treba mať na pamäti potenciálne interakcie medzi dvoma liekmi, keď sa sodná soľ kolistimetátu súbežne podáva s liekmi, ktoré sú známe tým, že inhibujú alebo indukujú enzýmy metabolizujúce lieky alebo lieky známe ako substráty pre obličkový transport.

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

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

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému používaniu sodnej soli kolistimetátu s inými liekmi s neurotoxickým a/alebo nefrotoxickým potenciálom. Patria k nim aminoglykozidové antibiotiká ako gentamicín, amikacín, netilmicín a tobramycín. Pri súbežnom podávaní cefalosporínových antibiotík sa môže zvýšiť riziko nefrotoxicity.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Údaje o možnom vplyve sodnej soli kolistimetátu na ľudskú fertilitu nie sú dostupné.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití sodnej soli kolistimetátu u gravidných žien. Štúdie po podaní jednorazovej dávky gravidným ženám preukázali, že sodná soľ kolistimetát prestupuje cez placentárnu bariéru, a ak sa gravidným ženám podajú opakované dávky, existuje riziko toxicity pre plod. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska vplyvu sodnej soli kolistimetátu na reprodukčnú toxicitu a vývoj (pozri časť 5.3 *Predklinické údaje o bezpečnosti*). Sodná soľ kolistimetátu sa počas gravidity má použiť len vtedy, ak prínos pre matku preváži nad potenciálnym rizikom pre plod.

Dojčenie

Sodná soľ kolistimetátu sa vylučuje do ľudského mlieka, a preto sa dojčenie neodporúča.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšími nežiaducimi účinkami po nebulizácii sodnej soli kolistimetátu sú kašeľ a bronchospazmus (prejavujúci sa tiesňou na hrudníku, ktorú možno zistiť poklesom FEV₁) u približne 10 % pacientov (pozri tiež časť 4.4).

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke nižšie podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému		Hypersenzitívna reakcia, ako je kožná vyrážka
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Kašeľ, tieseň na hrudníku, bronchokonstrikcia alebo bronchospazmus	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Bolesť hrdla a bolesť v ústach

Ak sa vyskytnú hypersenzitívne reakcie, ako je kožná vyrážka, liečba sodnou soľou kolistimetátu sa má ukončiť.

Prípady bolesti hrdla alebo úst môžu byť spôsobené hypersenzitivitou alebo superinfekciou druhmi rodu *Candida*.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie sa môže prejaviť ako neuromuskulárna blokáda, ktorá môže viesť k svalovej slabosti, apnoe a novej zástave dýchania. Predávkovanie môže tiež spôsobiť akútne zlyhanie obličiek charakterizované znížením vylučovania moču a zvýšenými koncentraciami BUN a kreatinínu v sére.

Neexistuje špecifické antidotum, aplikuje sa podporná liečba. Je možné skúsiť opatrenia na zvýšenie rýchlosti eliminácie kolistínu, napr. diurézu manitolom, predĺženú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu ale ich účinnosť nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, iné antibakteriálna liečivá, polymyxíny

ATC kód: J01XB01

Mechanizmus účinku

Kolistín je cyklické polypeptidové antibiotikum patriace do skupiny polymyxínov. Polymyxíny účinkujú tak, že poškodzujú bunkovú membránu a výsledné fyziologické účinky sú pre baktériu smrteľné. Polymyxíny pôsobia selektívne na aeróbne gramnegatívne baktérie, ktoré majú hydrofóbnu vonkajšiu membránu.

Rezistencia

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

Skrížená rezistencia medzi kolistínom (polymyxín E) a polymyxínom B je očakávaná. Keďže mechanizmus účinku polymyxínov je iný ako mechanizmus účinku ostatných antibiotík, neočakáva sa, že rezistencia na kolistín a polymyxín samotným vyššie zmieneným mechanizmom vyústi do rezistencie na iné skupiny liekov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Informácie o farmakokinetike sodnej soli kolistimetátu (CMS) a kolistínu sú obmedzené. Existujú indikácie, že farmakokinetika u závažne chorých pacientov sa líši od tej u pacientov s menej závažnou fyziologickou poruchou a od tej u zdravých dobrovoľníkov. Nasledujúce údaje vyplývajú zo štúdií, v ktorých sa na stanovenie plazmatických koncentrácií CMS/kolistínu používala HPLC.

Gastrointestinálna absorpcia je zanedbateľná, preto je nepravdepodobné, že by prehltnutie sodnej soli kolistimetátu usadeného v nosohltane prispelo k systémovej expozícii.

Absorpcia po podaní do pľúc je ovplyvnená nebulizačným systémom, veľkosťou kvapiek aerosólu a stavom ochorenia pľúc.

Štúdia u zdravých dobrovoľníkov, ktorí inhalovali sodnú soľ kolistimetátu, preukázala, že C_{max} polymyxínu E1 (jedna z účinných látok lieku Colistimethate Noridem) sa pohybovala v rozmedzí od 40,0 do 69,9 ng/ml a AUC sa pohybovala v rozmedzí od 350 do 668 ng/ml/h v závislosti od nebulizátora, objemu náplne a koncentrácie, čím sa dávka menila od 0,3 MIU do 2 MIU. Počas bol približne 5,2 hodiny. Vypočítaná absolútna biologická dostupnosť sa pohybovala v rozmedzí od 5 % do 18 % v závislosti od nebulizátora. AUC po intravenózne dávke 0,5 MIU bola 3 352 ng/ml/h a C_{max} bola 1 232 ng/ml. Pri inhalačnej liečbe pacientov je preto vždy potrebné mať na pamäti možnosť systémovej absorpcie.

Distribúcia

Distribučný objem kolistínu u zdravých jedincov je nízky a zodpovedá približne extracelulárnej tekutine (*extracellular fluid*, ECF). Distribučný objem je u závažne chorých jedincov významne zväčšený. Väzba na bielkoviny je stredná a pri vyšších koncentráciách klesá. Polymyxíny pretrvávajú v pečeni, obličkách, mozgu, srdci a svaloch. Jedna štúdia u pacientov s cystickou fibrózou uvádza distribučný objem v ustálenom stave 0,09 l/kg. Ak nie je prítomný meningeálny zápal, penetrácia do cerebrospinálnej tekutiny (*cerebrospinal fluid*, CSF) je minimálna, ale pri meningeálnom zápale sa zvyšuje.

Pri klinicky významnom rozsahu dávky vykazujú aj CMS aj kolistín lineárnu farmakokinetiku.

Biotransformácia

Sodná soľ kolistimetátu sa *in vivo* premieňa na bázu. Keďže 80 % parenterálnej dávky možno zachytiť v moči v nezmenenej forme a nedochádza k vylučovaniu žľou, možno predpokladať, že zvyšná časť liečiva sa inaktivuje v tkanivách. Mechanizmus nie je známy.

Eliminácia

Eliminácia sodnej soli kolistimetátu po podaní rozprašovaním sa neskúmala.

Odhaduje sa, že u zdravých jedincov sa približne 30 % sodnej soli kolistimetátu premieňa na kolistín, jeho klírens závisí od klírensu kreatinínu a so znižujúcou sa funkciou obličiek sa väčšia časť CMS konvertuje na kolistín. U pacientov s veľmi slabou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) môže byť rozsah konverzie až 60 – 70 %. CMS sa eliminuje prevažne obličkami cestou glomerulárnej filtrácie. U zdravých jedincov sa 60 – 70 % CMS vylúči v nezmenenej forme v moči počas 24 hodín.

Eliminácia aktívneho kolistínu nie je úplne popísaná. Kolistín podlieha extenzívnej renálnej tubulárnej reabsorpcii a môže byť eliminovaný buď mimo obličiek alebo podstupuje renálny metabolizmus s možnosťou renálnej akumulácie. Klírens kolistínu klesá pri poruche funkcie obličiek, možno kvôli zvýšenej konverzii CMS.

Eliminačný polčas kolistínu u zdravých jedincov zodpovedá približne 3 hodinám a u pacientov s cystickou fibrózou 4 hodinám, s celkovým klírensom okolo 3 l/h. U závažne chorých pacientov bol zaznamenaný predĺžený eliminačný polčas približne na 9 – 18 hod.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje o potenciálnej genotoxicite sú obmedzené a údaje o karcinogenite sodnej soli kolistimetátu nie sú k dispozícii. Preukázalo sa, že sodná soľ kolistimetátu *in vitro* indukuje chromozomálne aberácie ľudských lymfocytov. Tento účinok môže súvisieť so zníženým mitotickým indexom, ktorý bol tiež pozorovaný.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a myšiach nenaznačujú teratogénne vlastnosti. Avšak dávky sodnej soli kolistimetátu v množstve 4,15 a 9,3 mg/kg podávané králikom intramuskulárne počas organogenézy viedli k chybnému postaveniu nohy (tzv. *talipes varus*) u 2,6 a 2,9 % plodov.

Tieto dávky prevyšujú maximálnu dennú dávku pre človeka 0,5 a 1,2-násobne. Okrem toho sa pri 9,3 mg/kg objavila zvýšená resorpcia.

K dispozícii nie sú iné predklinické údaje o bezpečnosti dôležité pre predpisujúceho lekára, ktoré by doplnili údaje o bezpečnosti odvodené od expozície pacienta a nie sú už zahrnuté v iných častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Je potrebné sa vyhnúť príprave zmiešaných roztokov pre rozprašovače s obsahom sodnej soli kolistimetátu.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Rekonštituovaný roztok

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

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

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku pred použitím v pôvodnej injekčnej liekovke s koncentráciou $\geq 80\,000$ IU/ml bola preukázaná pre:

- 1 milión IU počas 3 hodín pri 2 – 8 °C, ak bol rozpustený v 3 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo vody na injekcie
- 2 milióny IU počas 3 hodín pri 2 – 8 °C, ak bol rozpustený v 4 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo vody na injekcie

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/ rekonštitúcie/ riedenia nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má ihneď použiť.

Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 milión IU: Číra injekčná liekovka zo skla typu I s objemom > 10 ml uzavretá s 20 mm brómbutylovou gumenou zátkou a utesnená s 20 mm hliníkovým uzáverom (bielym strhávacím alebo sivým odtrhávacím).

2 milióny IU: Číra injekčná liekovka zo skla typu I s objemom > 10 ml uzavretá s 20 mm brómbutylovou gumenou zátkou a utesnená s 20 mm hliníkovým uzáverom (oranžovým strhávacím alebo fialovým odtrhávacím).

Veľkosti balenia: 1, 10 a 30 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na prípravu roztoku pre rozprašovač

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

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

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

Po rekonštitúcii je roztok číry a bezfarebný alebo nie intenzívnejšie sfarbený ako roztok Y6 bez viditeľných častíc.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Colistimethate Noridem 1 MIU prášok na roztok pre rozprašovač: 15/0016/23-S

Colistimethate Noridem 2 MIU prášok na roztok pre rozprašovač: 15/0017/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. február 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2026