

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Colistimethate Olikla 1 MIU
Colistimethate Olikla 2 MIU
prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok (prášok na injekciu/infúziu).

Biely až takmer biely prášok.
pH: 7 – 9

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intravenózne použitie:

Colistimethate Olikla je indikovaný dospelým a deťom vrátane novorodencov na liečbu závažných infekcií spôsobených vybranými aeróbnymi gramnegatívnymi patogénmi u pacientov s obmedzenými možnosťami liečby (pozri časti 4.2, 4.4, 4.8 a 5.1).

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka, ktorá sa má podať, a dĺžka liečby majú zohľadniť závažnosť infekcie a tiež klinickú odpoveď. Terapeutické postupy majú byť dodržané.

Dávka je vyjadrená v medzinárodných jednotkách (*International Unit*, IU) sodnej soli kolistimetátu (*ColistiMethate Sodium*, CMS). Konverzná tabuľka z CMS uvádzaného v jednotkách IU na CMS v mg a tiež na mg aktivity kolistínovej bázy (*Colistin Base Activity*, CBA) je uvedená na konci tejto časti.

Nasledujúce odporúčané dávky vychádzajú z obmedzených populačných farmakokinetických údajov u kriticky chorých pacientov (pozri časť 4.4):

Dospelí a dospievajúci

Udržiavacia dávka je 9 miliónov IU/deň v 2 – 3 rozdelených dávkach.

U kriticky chorých pacientov sa má podať úvodná dávka 9 miliónov IU.
Najvhodnejší časový interval pre prvú udržiavaciu dávku nebol stanovený.

Modelové príklady naznačujú, že v niektorých prípadoch môžu byť u pacientov s dobrou funkciou obličiek potrebné úvodné a udržiavacie dávky až do 12 miliónov IU. Klinické skúsenosti s takými dávkami sú však výrazne obmedzené a bezpečnosť nebola stanovená.

Úvodná dávka sa podáva pacientom s normálnou aj zníženou funkciou obličiek, vrátane tých, ktorí podstupujú liečbu nahradzujúcu funkciu obličiek.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek sa úpravy dávky nepovažujú za potrebné.

Porucha funkcie obličiek

Úpravy dávky pri poruche funkcie obličiek sú potrebné, ale farmakokinetické údaje dostupné pre pacientov s poruchou funkcie obličiek sú veľmi obmedzené.

Ako usmernenie sa odporúčajú nasledujúce úpravy dávok.

Zníženie dávky sa odporúča u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min:

Odporúčané dávkovanie je dvakrát denne.

Klírens kreatinínu (ml/min)	Denná dávka
$< 50 - 30$	5,5 – 7,5 miliónov IU
$< 30 - 10$	4,5 – 5,5 miliónov IU
< 10	3,5 miliónov IU

Hemodialýza a nepretržitá hemo(dia)filtrácia

Kolistín sa javí ako dialyzovateľný pomocou konvenčnej hemodialýzy a kontinuálnej venovenózne hemo(dia)filtrácie (*Continuous VenoVenous Haemo(Dia)Filtration*, CVVHF, CVVHDF). K dispozícii je výrazne obmedzené množstvo údajov z farmakokinetických populačných štúdií od veľmi malého počtu pacientov, ktorí podstupovali liečbu nahradzujúcu funkciu obličiek. Presné odporúčania na dávkovanie nie je možné stanoviť. Je možné zvážiť nasledujúce režimy.

Hemodialýza

Dni bez hemodialýzy: 2,25 miliónov IU/deň (2,2 – 2,3 miliónov IU/deň).

V deň hemodialýzy: 3 milióny IU/deň počas dní s hemodialýzou, podáva sa po hemodialýze.

Odporúčané dávkovanie je dvakrát denne.

CVVHF/CVVHDF

Ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Odporúčané dávkovanie je trikrát denne.

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii údaje o pacientoch s poruchou funkcie pečene. Pri podávaní sodnej soli kolistimetátu týmto pacientom sa odporúča opatrnosť.

Pediatrická populácia

Údaje potvrdzujúce dávkovací režim u pediatrických pacientov sú veľmi obmedzené. Pri výbere dávky je potrebné vziať do úvahy obličkovú zrelosť. Dávka sa má určiť v závislosti od telesnej hmotnosti bez tuku (*lean body weight*).

Deti vážiace ≤ 40 kg

75 000 – 150 000 IU/kg/deň rozdelených do 3 dávok.

U detí s telesnou hmotnosťou vyššou ako 40 kg sa má zvážiť použitie dávkovacích odporúčaní pre dospelých.

Použitie dávok $> 150\,000$ IU/kg/deň bolo hlásené u detí s cystickou fibrózou.

Nie sú k dispozícii údaje o použití ani o veľkosti úvodnej dávky u kriticky chorých detí.
U detí s poruchou funkcie obličiek neboli stanovené žiadne odporúčania týkajúce sa dávky.

Intratekálne a intracerebroventrikulárne podávanie

U dospelých sa odporúča nasledujúce dávkovanie vyplývajúce z obmedzených údajov:

Intracerebroventrikulárna cesta podávania
125 000 IU/deň

Intratekálne podávané dávky nemajú presiahnuť dávky odporúčané na intracerebroventrikulárne použitie.

U detí nie je možné stanoviť žiadne špecifické odporúčané dávkovanie pri intratekálnej a intracerebroventrikulárnej ceste podávania.

Spôsob podávania

Intravenózne, intratekálne alebo intracerebroventrikulárne použitie.
Colistimethate Olikla sa podáva intravenózne ako pomalá infúzia počas 30 – 60 minút.

Sodná soľ kolistimetátu sa vo vodnom roztoku hydrolyzuje na liečivo kolistín. Pri príprave dávky, najmä ak je potrebná kombinácia väčšieho počtu injekčných liekoviek, sa musí rekonštitúcia potrebnej dávky vykonať použitím prísne aseptickéj techniky.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Konverzná tabuľka týkajúca sa dávky:

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).

Nasledujúca konverzná tabuľka slúži na informačné účely a hodnoty sa musia považovať za nominálne a iba približné.

Konverzná tabuľka pre CMS

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

*Nominálna sila liečiva = 12 500 IU/mg

CMS – sodná soľ kolistimetátu

CBA – aktivita kolistínovej bázy

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, kolistín alebo na polymyxín B.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vždy, keď je to možné, má sa zväžiť súbežné podávanie intravenózne podávanej sodnej soli kolistimetátu s inou antibakteriálnou látkou, a to s ohľadom na zostávajúcu citlivosť patogénu(ov), na ktorého je liečba zameraná. Keďže bol zaznamenaný nárast rezistencie na intravenózne podávaný kolistín, najmä keď sa používa v monoterapii, má sa zväžiť aj súbežné podávanie s inými antibiotikami, aby sa predišlo vzniku rezistencie.

K dispozícii sú obmedzené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti intravenózne podávanej sodnej soli kolistimetátu. Odporúčané dávky vo všetkých podskupinách (pacientov) sú rovnako založené na obmedzených údajoch (klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje). K dispozícii sú najmä obmedzené údaje o bezpečnosti pri používaní vysokých dávok (> 6 miliónov IU/deň) a o použití úvodnej dávky a pre osobitné skupiny pacientov (pacienti s poruchou funkcie obličiek a pediatriká populácia). Sodná soľ kolistimetátu sa má používať iba v prípade, ak bežne predpisované antibiotiká sú neúčinné alebo nevhodné.

Pseudo-Bartterov syndróm

Bolo hlásených niekoľko prípadov pseudo-Bartterovho syndrómu u detí a dospelých pri intravenóznom použití sodnej soli kolistimetátu. V podozrivých prípadoch sa má začať monitorovanie sérových elektrolytov a má sa zaviesť vhodná liečba, avšak normalizácia elektrolytovej nerovnováhy sa nemusí dosiahnuť bez prerušenia podávania sodnej soli kolistimetátu.

Nefrotoxicita

Bola hlásená porucha funkcie obličiek. Zvyčajne sa objavila po použití vyšších ako odporúčaných intravenózných alebo intramuskulárnych dávok u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pri nedostatočnom znížení intravenózne alebo intramuskulárnej dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pri súbežnom použití s inými nefrotoxicými liekmi (pozri časť 4.5). Účinok je zvyčajne reverzibilný po prerušení liečby.

U všetkých pacientov sa má na začiatku liečby a pravidelne počas liečby sledovať funkcia obličiek. Dávka sodnej soli kolistimetátu sa má upraviť podľa klírensu 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 sa má zväžiť oproti potenciálne zvýšenému riziku renálnej toxicity.

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.

Hypersenzitivita

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

Neurotoxicita

Vysoké koncentrácie sodnej soli kolistimetátu v sére, ktoré môžu byť spojené s predávkovaním alebo s neznížením dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viedli k neurotoxicým účinkom, ako je 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. Súbežné užívanie s nedepolarizujúcimi svalovými relaxanciami alebo antibakteriálnymi látkami s podobnými neurotoxicými účinkami môže tiež vyvolať neurotoxicitu. Zníženie dávky sodnej soli kolistimetátu môže zmierniť príznaky.

Myasténia gravis

Je známe, že sodná soľ kolistimetátu znižuje presynaptické uvoľňovanie acetylcholínu pri nervovo-svalovom spojení, a preto sa má u pacientov s myasténiou gravis používať s maximálnou opatrnosťou a iba v nevyhnutných prípadoch.

Porfýria

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

Ochorenie spojené s *Clostridioides difficile*

Takmer u všetkých antibiotík bola hlásená kolitída a pseudomembranózna 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.

Intratekálne alebo intracerebroventrikulárne podanie

Intravenózne podaná sodná soľ kolistimetátu neprechádza hematoencefalickou bariérou v klinicky významnom rozsahu. Použitie intratekálneho alebo intraventrikulárneho podania sodnej soli kolistimetátu pri liečbe meningitídy nebolo v klinických skúškaniach systematicky skúmané a je podložené iba kazuistikami. Údaje podporujúce dávkovanie sú veľmi obmedzené. Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom podávania CMS bola aseptická meningitída.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Keďže nefrotoxické a/alebo neurotoxické účinky môžu byť aditívne, je potrebné sa, ak je to možné, vyhnúť súčasnému alebo následnému použitiu sodnej soli kolistimetátu a iných liekov s podobným toxickým potenciálom (napr. aminoglykozidy, amfotericín B, kapreomycín, metoxyflurán, polymyxínium-sulfát B, vankomycín).

Súbežné používanie ďalších liekových foriem sodnej soli kolistimetátu sa má uskutočňovať s opatnosťou, 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 klérensu kolistínu, vrátane spracovania obličkou, je tiež neznámy. Sodná soľ kolistimetátu alebo kolistín neindukovali aktivitu žiadneho P 450 (CYP) enzýmu skúšaného (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) v *in vitro* štúdiách s použitím ľudských hepatocytov.

Je potrebné mať na pamäti potenciálne liekové interakcie, 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.

Neuromuskulárne blokátory (napr. tubokurarín, sukcynylcholí, éter, dekametónium, galamín) a iné lieky (napr. citrát sodný) zosilňujú neuromuskulárnu blokádu vyvolanú sodnou soľou kolistimetátu a tieto lieky sa majú používať s mimoriadnou opatnosťou u pacientov užívajúcich sodnú soľ kolistimetátu.

Súbežná liečba sodnou soľou kolistimetátu a makrolidmi, ako je azitromycín a klaritromycín, alebo fluorochinolónmi, ako je norfloxacin a ciprofloxacin, sa má u pacientov s myasténiou gravis vykonávať s opatnosťou (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

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 kolistimetátu prechádza cez placentárnu bariéru, a ak sa gravidným ženám podajú opakované dávky, existuje riziko toxicity pre

plod. 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, dojčiacim ženám sa má podávať len vtedy, ak je to jednoznačne potrebné.

Fertilita

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

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, ak sa u nich vyskytnú tieto účinky.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami po intravenóznom podaní sú porucha funkcie obličiek a zriedkavejšie zlyhanie obličiek, zvyčajne po použití vyšších ako odporúčaných dávok u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pri neznížení dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pri súbežnom použití s inými nefrotoxickými antibakteriálnymi látkami. Účinok je zvyčajne reverzibilný po prerušení liečby, ale zriedkavo môže byť potrebný intervenčný zákrok (renálna substitučná liečba).

Vysoké sérové koncentrácie sodnej soli kolistimetátu, ktoré môžu byť spojené s predávkovaním alebo neznížením dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek, viedli k neurotoxickým účinkom, ako je parestézia tváre, svalová slabosť, vertigo, nezrozumiteľná reč, vazomotorická nestabilita, poruchy videnia, zmätenosť, psychóza a apnoe. Súbežné použitie s nedepolarizujúcimi svalovými relaxanciami alebo antibiotikami s podobnými neurotoxickými účinkami môže tiež viesť k neurotoxicite. Zníženie dávky sodnej soli kolistimetátu môže zmierniť príznaky.

Vyskytli sa reakcie z precitlivenosti, napríklad kožná vyrážka a angioedém. Ak sa tieto reakcie vyskytnú, liečba sodnou soľou kolistimetátu sa musí ukončiť.

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).

Nežiaduce reakcie sodnej soli kolistimetátu hlásené po intravenóznom použití:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Frekvencia	Hlásená nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Reakcie z precitlivenosti, ako je kožná vyrážka a angioedém
Poruchy metabolizmu a výživy	Neznáme	Pseudo-Bartterov syndróm
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Neurotoxicita, ako je tvárová parestézia, parestézia úst a periorálna parestézia, bolesť hlavy, svalová slabosť
	Neznáme	Závraty, ataxia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
Poruchy obličiek a močových ciest	Veľmi časté	Porucha funkcie obličiek prejavujúca sa zvýšenou hladinou kreatinínu a/alebo

		močoviny v krvi a/alebo zníženým renálnym klírensom kreatinínu
	Zriedkavé	Zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Neznáme	Reakcia v mieste podania injekcie

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 koncentráciami dusíka močoviny v krvi (*Blood Urea Nitrogen*, 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 antibakteriálne 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 hydrofóbnú vonkajšiu membránu.

Rezistencia

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

Skrížená rezistencia medzi kolistínom (polymyxín E) a polymyxínom B je očakávaná. Keďže mechanizmus účinku polymyxínov je iný ako mechanizmus účinku iných antibiotík, neočakáva sa, že rezistencia na kolistín a polymyxín len na základe vyššie uvedeného mechanizmu vyústi do rezistencie na iné skupiny liekov.

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Bolo hlásené, že baktericídny účinok polymyxínov na citlivé baktérie je závislý od koncentrácie. Predpokladá sa, že pomer fAUC/MIC koreluje s klinickou účinnosťou.

Hraničné hodnoty testovania citlivosti

Interpretačné kritériá MIC (minimálnej inhibičnej koncentrácie) pre testovanie citlivosti stanovil *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pre sodnú soľ kolistimetátu a

sú uvedené tu: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže líšiť geograficky a v čase pre vybrané kmene a informácia o lokálnej rezistencii je potrebná, najmä pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby sa má vyžiadať rada odborníka, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prínos liečiva prinajmenšom u niektorých typov infekcií je sporný.

Bežne citlivé kmene
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
Kmene, pri ktorých môže byť získaná rezistencia problémom
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (pôvodne <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Prirodzene rezistentné organizmy
<i>Burkholderia cepacia</i> a súvisiace kmene
<i>Proteus</i> spp.
<i>Providencia</i> spp.
<i>Serratia</i> spp.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Informácie o farmakokinetike sodnej soli kolistimetátu (CMS) a kolistínu sú obmedzené. Existujú indikácie, že farmakokinetika u kriticky 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.

Po infúzii sodnej soli kolistimetátu sa neaktívne proliečivo premieňa na aktívny kolistín. Preukázalo sa, že u kriticky chorých pacientov sa maximálne plazmatické koncentrácie kolistínu dosahujú s oneskorením až do 7 hodín od podania sodnej soli kolistimetátu.

Absorpcia z gastrointestinálneho traktu sa u zdravých osôb vo významom rozsahu nedokázala.

Distribúcia

Distribučný objem kolistínu u zdravých osôb je nízky a zodpovedá približne extracelulárnej tekutine (ECF, *ExtraCellular Fluid*). Distribučný objem je u kriticky chorých osôb významne zväčšený. Väzba na bielkoviny je stredná a pri vyšších koncentráciách klesá. Ak nie je prítomný meningeálny zápal, penetrácia do cerebrospinálnej tekutiny (*CerebroSpinal Fluid*, CSF) je minimálna, ale pri meningeálnom zápale sa zvyšuje.

Pri klinicky relevantnom rozsahu dávky vykazuje CMS aj kolistín lineárnu farmakokinetiku.

Eliminácia

Odhaduje sa, že u zdravých osôb 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 osôb 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 môže podliehať renálnemu metabolizmu s možnosťou renálnej akumulácie. Klírens kolistínu klesá pri poruche funkcie obličiek, možno kvôli zvýšenej konverzii CMS.

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

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 chromozómové aberácie v ľudských lymfocytoch. Tento účinok môže súvisieť so zníženým mitotickým indexom, ktorý bol tiež pozorovaný.

Štúdie reprodukčnej toxicity na potkanoch a myšiach nenaznačujú teratogénne vlastnosti. Avšak intramuskulárne podávanie sodnej soli kolistimetátu v dávke 4,15 mg/kg a 9,3 mg/kg králikom počas organogenézy viedlo 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 relevantné pre predpisujúceho lekára, ktoré by doplnili údaje o bezpečnosti odvodené od expozície pacienta a údaje už zahrnuté v iných častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Žiadne.

6.2 Inkompatibility

Je potrebné vyhnúť sa miešaniu roztokov obsahujúcich sodnú soľ kolistimetátu s inými infúziami alebo injekčnými roztokmi.

Pridanie iných antibiotík, ako je erytromycín, tetracyklín alebo cefalotín, do roztoku sodnej soli kolistimetátu môže spôsobiť precipitáciu.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené:
3 roky

Rekonštituovaný/zriedený roztok

Hydrolýza 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 koncentráciou nižšou ako je táto sa majú použiť okamžite.

V prípade intravenózných roztokov sa chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku v pôvodnej injekčnej liekovke preukázala počas 24 hodín pri teplote 2 – 8 °C po rozpustení v 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) alebo vody na injekciu.

Intravenózne roztoky rozpustené v 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a ďalej zriedené do vaku s 50 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) sa majú použiť okamžite.

Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvorenia/ rekonštitúcie/ riedenia nevylučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má ihneď použiť. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ.

Infúzne roztoky, ktoré boli zriedené nad pôvodný objem injekčnej liekovky a/alebo s koncentráciou < 80 000 IU/ml, sa majú použiť okamžite.

Podaný objem roztoku na intratekálne alebo intraventriculárne podanie nemá presiahnuť 1 ml (rekonštituovaná koncentrácia 125 000 IU/ml). Rekonštituovaný roztok sa má použiť ihneď.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.
Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii/riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Číra injekčná liekovka zo skla typu I s objemom 10 ml uzavretá sivou chlórbutylovou gumenou zátkou a hliníkovým odnímateľným viečkom.

Veľkosti balenia: 1 a 10 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 na injekciu/infúziu

Podanie bolusovou injekciou:

Obsah injekčnej liekovky rekonštituujte s maximálne 10 ml vody na injekcie alebo injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Maximálna dávka, ktorá sa môže podať ako intravenózna injekcia, je 2 MIU zriedené v 10 ml a podávané počas minimálne 5 minút.

Podanie infúziou:

Obsah rekonštituovanej injekčnej liekovky sa môže riediť, zvyčajne s 50 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podávať približne počas 30 minút.

Pred použitím (aj po zriedení) sa má liek vizuálne skontrolovať. Použiť sa majú iba číre roztoky prakticky bez častíc.

Intratekálne a intracerebroventrikulárne podanie:

Pri intratekálnom a intracerebroventrikulárnom podaní nesmie podaný objem presiahnuť 1 ml (koncentrácia rekonštituovaného roztoku 125 000 IU/ml). Rekonštituovaný roztok sa musí podať ihneď.

Počas rekonštitúcie jemne pretrepte injekčnú liekovku, aby sa zabránilo peneniu. Roztoky sú len na jednorazové použitie a všetok zvyšný roztok sa má zlikvidovať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku a ktorý prišiel do kontaktu s liekom, sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Olikla s.r.o.

náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Colistimethate Olikla 1 MIU: 15/0076/26-S

Colistimethate Olikla 2 MIU: 15/0077/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026