

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COLOMYCIN 1 MIU prášek pro injekční/infuzní roztok nebo roztok k rozprašování

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 MIU colistimethatum natricum.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo roztok k rozprašování.

Sterilní bílý prášek v 10 ml injekční lahvičce z bezbarvého skla s červeným odtrhovacím víčkem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Colomycin intravenózním podáním je indikován u dospělých 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).

Přípravek Colomycin inhalačně je také indikován k léčbě chronických plicních infekcí způsobených *Pseudomonas aeruginosa* u dospělých a pediatrických pacientů s cystickou fibrózou (viz bod 5.1).

Je nutné vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné použití antimikrobiálních přípravků.

4.2 Dávkování a způsob podání

SYSTÉMOVÁ LÉČBA

Dávka, jež bude podána, a délka léčby mají odrážet jak závažnost infekce, tak i klinickou odpověď. Je nutné dodržovat léčebné pokyny.

Dávka se vyjadřuje v IU sodné soli kolistimethátu (CMS). Převodní tabulka množství CMS v mezinárodních jednotkách (IU) na CMS v mg a na aktivitu báze kolistinu (colistin base activity, CBA) je obsažena na konci tohoto bodu.

Dávkování

Následující doporučení pro dávkování jsou založena na omezených populačních farmakokinetických údajích u kriticky nemocných pacientů (viz bod 4.4):

Dospělí a dospívající

Udržovací dávka 9 MIU/den ve 2-3 rozdělených dávkách.

U kriticky nemocných pacientů má být podána nasycovací dávka 9 MIU.

Nejvhodnější časový interval do první udržovací dávky nebyl stanoven.

Modelování ukazuje, že v některých případech mohou být u pacientů s dobrou funkcí ledvin nutné nasycovací a udržovací dávky až 12 MIU. Klinické zkušenosti s takovými dávkami jsou však velmi omezené, a nebyla stanovena bezpečnost.

Nasycovací dávka se podává u pacientů s normální a sníženou funkcí ledvin, včetně pacientů léčených metodou náhrady funkce ledvin (renal replacement therapy, RRT).

Porucha funkce ledvin

Při poruše ledvin je nutná úprava dávkování, avšak dostupné farmakokinetické údaje o pacientech s poruchou funkce ledvin jsou velmi omezené.

Jako vodítko se doporučuje následující úprava dávkování.

Snížení dávky se doporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min: doporučuje se dávkování dvakrát denně.

Clearance kreatininu (ml/min)	Denní dávka
<50-30	5,5-7,5 MIU
<30-10	4,5-5,5 MIU
<10	3,5 MIU

MIU – milion IU

Hemodialýza a kontinuální hemo(dia)filtrace

Zdá se, že kolistin je dialyzovatelný, a to klasickou hemodialýzou a kontinuální venovenózní hemo(dia)filtrací (CVVHF, CVVHDF). Jsou k dispozici jen velmi omezené údaje z populačních farmakokinetických studií velmi malého počtu pacientů léčených metodou RRT. Nelze stanovit přesné doporučené dávkování. Je možné zvážit dále uvedené režimy.

Hemodialýza

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 žádné údaje. Při podávání sodné soli kolistimethátu těmto pacientům se doporučuje postupovat opatrně.

Starší pacienti

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Údaje podporující režim dávkování u pediatrických pacientů jsou velmi omezené. Při volbě dávky má být vzata v úvahu zralost ledvin. Dávka má být založena na tukuprosté tělesné hmotnosti (lean body weight).

Děti ≤ 40 kg

75 000-150 000 IU/kg/den rozdělených do 3 dávek.

U dětí s tělesnou hmotností vyšší než 40 kg je nutné zvážit použití dávkovacích doporučení pro dospělé.

U dětí s cystickou fibrózou bylo hlášeno používání dávek >150 000 IU/kg/den.
Nejsou k dispozici žádné údaje o použití nebo výši nasycovací dávky u kriticky nemocných dětí.

U dětí s poruchou funkce ledvin nebyla stanovena dávkovací doporučení.

Intratekální a intraventrikulární podání

Na základě omezených údajů je u dospělých doporučeno následující dávkování:

Intraventrikulární cesta

125 000 IU/den

Intratekálně podávané dávky nemají překročit dávky pro doporučené intraventrikulární užití.

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

Způsob podání

Přípravek Colomycin se podává intravenózně jako pomalá infuze po dobu 30 – 60 minut.

Pacienti se zavedeným plně implantovatelným zařízením pro žilní přístup (TIVAD) mohou tolerovat bolusovou injekci až 2 miliónů jednotek v 10 ml podávanou po dobu minimálně 5 minut (viz bod 6.6).

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolyze na léčivou látku kolistin ve vodném roztoku. Pro přípravu dávky, zejména tam, kde je nutná kombinace většího počtu injekčních lahviček, musí být provedena rekonstituce potřebné dávky striktní aseptickou technikou (viz bod 6.6).

Převodní tabulka dávek:

V EU musí být dávka sodné soli kolistimethátu (CMS) předepsána a podána pouze v IU. Na štítku přípravku je uveden počet IU v 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 přibližné a rámcové.

Převodní tabulka CMS

Síla		≈ 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

*Přibližná síla léčivé látky = 12 500 IU/mg

INHALACE AEROSOLU

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

Dávkování

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

Rozsah doporučeného dávkování:

Inhalační podání

Dospělí, dospívající a děti ≥ 2 roky

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

Děti < 2 roky

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.

Starší pacienti

Úprava dávkování není považována za nutnou.

Porucha funkce ledvin

Úprava dávkování není považována za nutnou, nicméně u pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje postupovat opatrně (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávkování není považována za nutnou

Způsob podání

Inhalační použití.

Vhodnými nebulizátory jsou opakovaně použitelné tryskové rozprašovače včetně PARI LC PLUS nebo PARI LC SPRINT, které se používají s vhodným kompresorem, nebo membránový nebulizátor, zejména eFlow rapid.

Přípravek Colomycin je určen k podání nebulizací s použitím vhodného nebulizátoru (jak je uvedeno výše).

Charakteristiky podávání léků ze studií *in vitro* s různými systémy rozprašování jsou uvedeny v tabulce níže:

	Nebulizační systém		
Parametr	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Celkový objem léku dodaného z náustku nebulizátoru (Milion IU)	0,611	0,682	0,544
Rychlost podávání léku (Milion IU/minutu)	0,078	0,092	0,159
Jemná frakce částic (% $<5\%$)	51,8	57,9	48,2
Distribuce velikosti kapek. Mass Median Aerodynamic Diameter (MMAD) (μm) - Střední aerodynamický hmotnostní průměr	4,7	4,0	5,1

Geometric Standard Deviation (GSD) - standardní geometrická odchylka	2,2	2,3	2,0
Měřeno pomocí přípravku Colomycin rozpuštěného ve 3 ml 0,9% roztoku chloridu sodného			

Sodná sůl kolistimethátu je velmi dobře rozpustná v rekonstitučním médiu. Doporučená metoda pro rozpouštění léčivého přípravku je přidání 3 ml isotonického roztoku chloridu sodného (0,9% w/w) do lahvičky obsahující přípravek Colomycin jemným třepáním.

Kvůli možnému pění je třeba se vyvarovat silného třepání. Výsledný roztok pro rozprašování má být čirý a opatrně přenesen do zásobníku léku nebulizátoru.

Roztok je určen pouze k jednorázovému použití a veškerý zbývající roztok musí být zlikvidován.

Během provozu musí být nebulizátor uchovávan v souladu s návodem.

Pacient má sedět ve vzpřímené poloze a při inhalaci normálně dýchat. Inhalace má být provedena bez přerušení normálního dýchání.

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

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolýze na léčivou látku kolistin ve vodném roztoku. Pro zvláštní opatření pro uchovávání a zacházení s rekonstituovaným přípravkem viz bod 6.6.

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

Konverze léku

Převodní tabulka dávek viz výše.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na účinnou 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 susceptibilitu patogenu/patogenů, na něhož/něž je léčba cílena. Vzhledem k tomu, že vývoj rezistence vůči intravenóznímu kolistinu byl hlášen zejména, pokud byl použit jako monoterapie, je též nutné zvážit současné podávání s dalšími antibakteriálními přípravky, aby se zabránilo vzniku rezistence.

Existují pouze omezené klinické údaje o účinnosti a bezpečnosti intravenózní sodné soli kolistimethátu. Doporučené dávky u všech subpopulací jsou rovněž založeny na omezených údajích (klinické a farmakokinetické/farmakodynamické údaje). Zejména existuje jen omezené množství údajů o bezpečnosti použití vysokých dávek (> 6MIU/den) a použití nasycovací dávky a u speciálních populací (pacienti s poruchou funkce ledvin a pediatrická populace). Sodná sůl kolistimethátu má být použita pouze, pokud jiná, častěji předepisovaná antibiotika nejsou účinná nebo vhodná.

U všech pacientů má být na začátku a pravidelně během léčby kontrolována funkce ledvin. Dávka sodné soli kolistimethátu má být upravena na základě clearance kreatininu (viz bod 4.2). Hypovolemičtí

pacienti nebo pacienti, kterým jsou podávány jiné potenciálně nefrotoxické léky, jsou ohroženi vyšším rizikem nefrotoxicity kolistinu (viz body 4.5 a 4.8).

V některých studiích byla hlášena nefrotoxicita, která souvisela s kumulativní dávkou a délkou léčby. Vzhledem k možnému riziku renální toxicity je nutné zvážit přínos prodloužené léčby.

Při 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.

Při podávání sodné soli kolistimethátu dětem mladším 1 roku se doporučuje opatrnost, neboť renální funkce není u této věkové skupiny plně zralá. Vliv nezralé renální a metabolické funkce na přeměnu sodné soli kolistimethátu na kolistin není znám.

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

Bylo hlášeno, že vysoké sérové koncentrace sodné soli kolistimethátu, jež mohou souviset s předávkováním nebo tím, že nebyla snížena dávka u pacientů s poruchou funkce ledvin, mají neurotoxické účinky, jako je faciální parestézie, svalová slabost, vertigo, nezřetelná řeč, vazomotorická nestabilita, poruchy zraku, zmatenost, psychóza a apnoe. Je nutné sledovat, zda nedojde ke vzniku periorální parestézie a parestézie končetin, jež jsou známkou předávkování (viz bod 4.9).

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

Po intramuskulárním podání sodné soli kolistimethátu byla hlášena respirační zástava. Porucha funkce ledvin zvyšuje možnost vzniku apnoe a neuromuskulární blokády po podání sodné soli kolistimethátu.

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

Postantibiotická kolitida a pseudomembranózní kolitida byly hlášeny téměř u všech antibakteriálních látek a mohou nastat při podání sodné soli kolistimethátu. Jejich závažnost může být lehká až život ohrožující. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u nichž během používání nebo po ukončení podávání sodné soli kolistimethátu se objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutné zvážit ukončení léčby a podání speciální léčby infekce *Clostridium difficile*. Nesmějí být podány antiperistaltika.

Intravenózní sodná sůl kolistimethátu nepřekročí hematoencefalickou bariéru v klinicky významné míře. Využití intratekálního nebo intraventrikulárního podání sodné soli kolistimethátu při léčbě meningitidy nebylo systematicky zkoumáno v klinických studiích a je podpořeno pouze kazuistikou. Údaje podporující dávkování jsou velmi omezené. Nejčastěji pozorovaným nežádoucím účinkem podání CMS byla aseptická meningitida (viz bod 4.8).

Při inhalaci antibiotik může nastat bronchospasmus. K jeho prevenci nebo léčbě je vhodné použít beta₂-agonisty. Působí-li nesnáze, léčba by měla být přerušena.

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

Při současném intravenózním podání sodné soli kolistimethátu s dalšími léčivými přípravky, které jsou potenciálně nefrotoxické nebo neurotoxické, je nutná maximální opatrnost.

Při současném použití s dalšími přípravky obsahujícími sodnou sůl kolistimethátu je nutné dbát opatrnosti, neboť je k dispozici málo zkušeností a existuje možnost sumační toxicity.

Nebyly provedeny žádné *in vivo* studie interakcí. Mechanismus přeměny sodné soli kolistimethátu na léčivou látku kolistin není přesně popsán. Mechanismus clearance kolistinu, včetně zpracování ledvinami, rovněž není znám. Sodná sůl kolistimethátu ani kolistin neindukovaly aktivitu žádného enzymu P 450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 a 3A4/5) hodnoceného ve studiích *in vitro* na lidských hepatocytech.

Při současném podávání sodné soli kolistimethátu s přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují enzymy metabolizující léčivé přípravky nebo s čivými přípravky, které jsou známým substrátem pro mechanismy renálního transportu, je nutné mít na paměti možnost lékových interakcí.

Vzhledem k účinkům kolistinu na uvolňování acetylcholinu mají být nedepolarizující myorelaxancia užívána s opatrností u pacientů, jimž je podávána sodná sůl kolistimethátu, neboť jejich účinky mohou být prodlouženy (viz bod 4.4).

Při současné léčbě pacientů s myasthenia gravis sodnou solí kolistimethátu a makrolidy, jako je azithromycin a klarithromycin, nebo fluorochinolony, jako je norfloxacin a ciprofloxacin, je nutné postupovat opatrně (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Adekvátní údaje o podávání sodné soli kolistimethátu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie s podáním jednorázové dávky těhotným ženám ukazují, že sodná sůl kolistimethátu překračuje placentární bariéru a existuje možné riziko fetální toxicity, jestliže jsou těhotným pacientkám podávány opakované dávky. Studie na zvířatech jsou nedostatečné z hlediska posouzení účinků sodné soli kolistimethátu na reprodukci a vývoj (viz bod 5.3 - Předklinické údaje vztahující se bezpečnosti přípravku). Sodná sůl kolistimethátu by měla být během těhotenství podávána pouze tehdy, jestliže přínos pro matku převyší potenciální riziko pro fétus.

Sodná sůl kolistimethátu je vylučována do mateřského mléka. Sodná sůl kolistimethátu by měla být podávána kojícím ženám pouze tehdy, když je opravdu potřebný.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Během parenterální léčby se sodnou solí kolistimethátu se mohou objevit projevy neurotoxicity s možností závratí, zmatenosti nebo poruch vidění. Pacienti by měli být upozorněni, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, jestliže se vyskytnou tyto účinky.

4.8 Nežádoucí účinky

Systemová léčba

Pravděpodobnost výskytu nežádoucích příhod může souviset s věkem, funkcí ledvin a stavem pacienta.

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

Neurotoxicita může být spojena s předávkováním, opomenutím redukovat dávku u pacientů s renální insuficiencí a současným podáváním buď léků blokujících přenos na neuromuskulární ploténce nebo jiných léků s podobnými neurologickými účinky. Redukce dávky může zmírnit symptomy. Účinky mohou zahrnovat apnoe, přechodné senzorické poruchy (jako například faciální parestézie a vertigo) a zřídka vazomotorickou nestabilitu, smazanou řeč, poruchy vidění, zmatenost nebo psychózu.

Byly hlášeny nežádoucí účinky na funkci ledvin, obvykle po podávání dávek vyšších než doporučených, u pacientů s normální funkcí ledvin nebo při opomenutí redukovat dávku u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin nebo během současného podávání jiných nefrotoxických léků. Účinky jsou obvykle reverzibilní po vysazení terapie.

Po intravenózním podání sodné soli kolistimethátu byl hlášen pseudo-Bartterův syndrom s frekvencí „není známo“ (viz bod 4.4).

U pacientů s cystickou fibrózou léčených dávkami v doporučeném rozmezí byla nefrotoxicita vzácná (méně než u 1 %). U vážně nemocných hospitalizovaných pacientů, kteří neměli cystickou fibrózu, byly nefrotoxické příznaky hlášeny u přibližně 20 % pacientů.

Byly hlášeny reakce přecitlivělosti včetně kožní vyrážky a lékové horečky. Jestliže se objeví, léčba má být přerušena.

V místě vpichu injekce může nastat lokální podráždění.

Inhalační léčba

Inhalace může vyvolat kašel nebo bronchospasmus.

Byly hlášeny bolesti v krku nebo ústech, které mohou být způsobeny infekcí *Candida albicans* nebo přecitlivělostí. Kožní vyrážka může také indikovat přecitlivělost, jestliže se objeví, léčba by měla být přerušena.

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

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

Žádné specifické antidotum není k dispozici, je indikována podpůrná léčba. Lze vyzkoušet opatření zvyšující rychlost eliminace colistinu, jako je např. forsírovaná diuréza manitolem, dlouhodobá hemodialýza nebo peritoneální dialýza, ale jejich účinnost není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, polymyxiny. Kód ATC: 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 (polymyxin E) a polymyxinem B. Vzhledem k tomu, že mechanismus účinku polymyxinu se liší od dalších antibakteriálních látek, neočekává se, že by rezistence vůči kolistinu a polymyxinu pouze výše uvedeným mechanismem vedla k rezistenci vůči dalším lékovým skupinám.

Vztah mezi FK/FD

Bylo hlášeno, že polymyxiny mají baktericidní účinek na susceptibilní bakterie závislý na koncentraci. Má se za to, že existuje korelace mezi fAUC/MIC a klinickou účinností.

Hraniční hodnoty (breakpoints) EUCAST	Susceptibilní (S)	Rezistentní (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 2	R > 2 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 4	R > 4 mg/l

^a Hraniční hodnoty (breakpoints) se týkají dávkování 2-3 MIU x 3. Může být nutná nasycovací dávka (9 MIU).

Susceptibilita

Prevalence získané rezistence vybraných druhů se může geograficky a v čase lišit. Jsou žádoucí místní informace o rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. Pokud je místní prevalence taková, že je prospěšnost látky, přinejmenším u některých typů infekcí, sporná, je nutné podle potřeby vyžádat si radu specialisty.

Běžně citlivé druhy
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Druhy, u kterých může být problém získaná rezistence
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dříve <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Přirozeně rezistentní organismy
<i>Burkholderia cepacia</i> a příbuzné druhy <i>Proteus species</i> <i>Providencia species</i> <i>Serratia species</i>

5. 2 Farmakokinetické vlastnosti

Informace o farmakokinetice sodné soli kolistimethátu (CMS) a kolistinu jsou omezené. Existují náznaky, že farmakokinetika u kriticky nemocných pacientů se liší od farmakokinetiky u pacientů s

méně závažnou fyziologickou poruchou a 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 nastávají vrcholové plazmatické koncentrace kolistinu se zpožděním až 7 hodin po podání sodné soli kolistimethátu.

Absorpce

U normálního jedince nenastane do značnějšího rozsahu absorpce z gastrointestinálního traktu.

Při podávání rozprašováním byla popisována variabilní absorpce, která může záviset na rozměru částic aerosolu, systému rozprašovače a stavu plic. Studie se zdravými dobrovolníky a pacienty s různými infekcemi uvádějí sérové hladiny od nuly do potenciálně terapeutických koncentrací 4 mg/l nebo více. Proto je třeba mít při léčbě pacientů inhalací vždy na mysli možnost systémové absorpce.

Distribuce

Distribuční objem kolistinu u zdravých jedinců je nízký a odpovídá přibližně extracelulární tekutině (ECF). U kriticky nemocných jedinců je distribuční objem výrazně zvýšený. Vazba na proteiny je středně velká a při vyšších koncentracích klesá. V nepřítomnosti meningeálního zánětu je průnik do mozkomíšního moku (CSF) minimální, v přítomnosti meningeálního zánětu se však zvyšuje.

CMS i kolistin vykazují v klinicky relevantním dávkovacím rozmezí lineární farmakokinetiku.

Eliminace

Odhaduje se, že u zdravých jedinců je přibližně 30 % sodné soli kolistimethátu přeměněno na kolistin; clearance je závislá na clearance kreatininu a díky tomu, že dochází k poklesu renální funkce, přeměňuje se větší množství CMS na kolistin. U pacientů s velmi špatnou renální funkcí (clearance kreatininu <30 ml/min) může míra přeměny dosahovat 60 až 70 %. CMS se vylučuje převážně ledvinami glomerulární filtrací. U zdravých jedinců se 60 % až 70 % CMS vyloučí v nezměněné formě močí během 24 hodin.

Vylučování aktivního kolistinu není plně popsáno. U kolistinu dochází k rozsáhlé renální tubulární reabsorpci a může být buď odbourán nerenální cestou, nebo metabolizován ledvinami, kdy může docházet k renální akumulaci. Clearance kolistinu při poruše funkce ledvin klesá, což může být způsobeno vyšší přeměnou CMS.

Udává se, že poločas kolistinu u zdravých jedinců je cca 3 hodiny a u jedinců s cystickou fibrózou cca 4 hodiny; celková clearance je zhruba 3l/hod. U kriticky nemocných pacientů bylo hlášeno prodloužení poločasu cca na 9-18 hod.

5.3 Předklinické údaje vztahující se 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 během organogeneze králíkům v dávkách 4,15 a 9,3 mg/kg mělo za následek pes equinovarus u 2,6 a 2,9% zárodků, v daném pořadí. 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, relevantní pro předepisujícího lékaře, které doplňují údaje o bezpečnosti založené na expozici pacientů a jsou již zahrnuté v jiných bodech SPC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Žádná.

6.2 Inkompatibility

Je třeba dbát na to, aby nedošlo ke smíchání infuzí, injekcí a roztoků pro rozprašování obsahujících sodnou sůl kolistimethátu.

6.3 Doba použitelnosti

Před otevřením: 3 roky.

Rekonstituované roztoky: Roztoky pro infuzi nebo injekci:
Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci
po dobu 28 dnů při 4°C.

Z mikrobiologického hlediska mají být roztoky použity ihned. Jestliže nejsou použity ihned po rekonstituci, pak za dobu a podmínky uchovávání po otevření před použitím je zodpovědný uživatel. Normálně by doba neměla být delší než 24 hodin ve 2 až 8°C, pokud nebyly roztoky rekonstituovány a naředěny za kontrolovaných a ověřených aseptických podmínek.

Roztoky pro rozprašování:

Roztoky pro rozprašování mají podobnou stabilitu po rekonstituci a je nutné s nimi zacházet tak, jak je uvedeno výše. Pacientům, kteří se léčí sami rozprašovaným antibiotikem, by mělo být doporučeno použít roztoky ihned po přípravě. Jestliže to není možné, roztoky nemají být uchovávány déle než 24 hodin v chladničce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro skladování roztoků po naředění viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I, s červeným odtrhovacím víčkem dodávané v krabicích po 10, 56 nebo 60 kusech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pro bolusovou injekci:

Rekonstituujte obsah injekční lahvičky nejvýše 10 ml vody pro injekci nebo 0,9% roztokem chloridu sodného.

Pro infuzi:

Obsah rekonstituované lahvičky může být naředěn, obvykle 50 ml 0,9% roztokem chloridu sodného.

Pokud se použije intratekální a intraventrikulární cesta podání, nemá podávaný objem překročit 1 ml (rekonstituovaná koncentrace 125 000 IU/ml).

Pro inhalaci nebulizérem

Rekonstituuje obsah injekční lahvičky buď vodou pro injekci, nebo chloridem sodným 9 mg/ml (0,9% roztok).

Sodná sůl kolistimethátu je velmi dobře rozpustná v rekonstitučním médiu. Doporučená metoda pro rozpouštění léčivého přípravku je přidání 3 ml isotonického roztoku chloridu sodného (0,9% w/w) do lahvičky obsahující přípravek Colomycin jemným třepáním.

Výstup rozprašovače může být vypouštěn do vzduchu nebo může být vestavěn filtr. Rozprašování je třeba provádět v dobře větrané místnosti.

Roztok je pouze pro jednorázové použití a všechny zbývající roztok musí být zlikvidován.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Radlická 3185/1c
150 00 Praha 5
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

15/363/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. 10. 2005
Datum posledního prodloužení: 23. 9. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.6.2023