

Příloha I

Seznam názvů, lékových forem, sil léčivých přípravků, cest podání a držitelů rozhodnutí o registraci ve členských státech

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	Forest Pharma B.V. Newtonlaan 115 3584 BH Utrecht The Netherlands	Colistin Forest - Trockenstechampullen mit Lösungsmittel	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro injekční suspenzi, roztok k rozprašování	Intramuskulární podání, intravenózní podání, inhalační podání
Rakousko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Tadim 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Rakousko	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistin Xellia 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Rakousko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Tadim 1 Million I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Rakousko	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	ColiFin 1 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rakousko	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	ColiFin 2 Mio. I.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	2000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Belgie	Forest Laboratories UK Ltd. Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford Kent DA2 6SL United Kingdom	Colistineb 1000000 IE	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání, inhalační podání
Belgie	Forest Laboratories UK Ltd. Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford Kent DA2 6SL United Kingdom	Colistineb 2000000 IE	2000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání, inhalační podání
Bulharsko	Alvogen IPCo.S.ar. I. 5 Rue Heienhaff Senningerberg L-1736 Luxembourg	Colistin Alvogen	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Bulharsko	Alvogen IPCo.S.ar. I. 5 Rue Heienhaff Senningerberg L-1736 Luxembourg	Colistin Alvogen	2000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Chorvatsko	Altamedics d.o.o. Karlovačka cesta 24a, Zagreb 10020 Croatia	Colixin 1 milijun IU prašek za otopinu za injekciju	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok	Intravenózní podání
Česká republika	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin injekce 1000000 IU	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok nebo roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Dánsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 I.U.	Roztok k rozprašování	Inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Dánsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Dánsko	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimethatnatrium "Xellia"	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Francie	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard R. Rolland 75014 Paris France	COLIMYCINE 1 MUI, poudre et solvant pour inhalation par nébuliseur	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Francie	Sanofi-Aventis France 1-13 boulevard R. Rolland 75014 Paris France	COLIMYCINE 1.000.000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Francie	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	TADIM 1 million d'unités internationales (UI) poudre pour solution pour inhalation par nébuliseur	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Německo	Forest Laboratories Nederland B.V. Newtonlaan 115 3584 BH Utrecht The Netherlands	Colistin CF	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Německo	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH Von-Humboldt-Straße 1 64646 Heppenheim Germany	Colistimethat-Natrium Infectopharm I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Německo	InfectoPharm Arzneimittel und Consilium GmbH Von-Humboldt-Straße 1 64646 Heppenheim Germany	Colistimethat-Natrium Infectopharm I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Německo	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester PO19 8EZ United Kingdom	Promixin 1 MI.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einen Vernebler	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Německo	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester PO19 8EZ United Kingdom	Promixin 1 MI.E. Pulver zur Herstellung einer Lösung für einer Infusionslösung	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární podání
Řecko	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Řecko	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Řecko	NORMA HELLAS AE 54 Menandrou str 10431 Athens Greece	COLISTIN/NORMA	2000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Řecko	ALLERTEC HELLAS AE 74 Karamanli str. 55134, Kalamaria, Thessaloniki Greece	TADIM	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Maďarsko	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	COLOMYCIN	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok, prášek pro roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Maďarsko	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	COLOMYCIN	2000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok, prášek pro roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Island	Alvogen IPCo S.à.r.l., 5 Rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg Luxembourg	Colistimethate Alvogen	1000000 I.U.	Prášek pro injekční nebo infuzní roztok	Intravenózní podání
Island	Alvogen IPCo S.à.r.l., 5 Rue Heienhaff, L-1736 Senningerberg Luxembourg	Colistimethate Alvogen	2000000 I.U.	Prášek pro injekční nebo infuzní roztok	Intravenózní podání
Irsko	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 1 million International Units. Powder for solution for injection, infusion or inhalation	1000000 I.U.	Prášek pro injekční, infuzní nebo inhalační roztok	Intravenózní podání, inhalační podání
Irsko	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 2 million International Units. Powder for solution for injection, infusion or inhalation	2000000 I.U.	Prášek pro injekční, infuzní nebo inhalační roztok	Intravenózní podání, inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Irsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin, 1 million International Units (IU), Powder for Nebuliser Solution	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Itálie	UCB Pharma S.p.A.Via Gadames 5720151 - Milano (MI) Italy	COLIMICINA	1000000 I.U.	Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok	Intramuskulární podání
Itálie	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	COLFINAIR	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Itálie	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	COLFINAIR	2000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Itálie	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	PROMIXIN	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Lucembursko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Tadim	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Malta	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 1million International Units powder for solution for injection, infusion or inhalation	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní/inhalační roztok	Intravenózní podání, inhalační podání
Norsko	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimethate Xellia	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Norsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Nosní podání
Norsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Polsko	Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. 2, A. Fleminga Str. 03-176 Warsaw Poland	Colistin TZF	1000000 I.U.	Prášek pro injekční, infuzní nebo inhalační roztok	Intramuskulární podání, intravenózní podání, inhalační podání
Polsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Portugalsko	Generis Farmacêutica, S.A. Rua João de Deus 19 2700-487 Amadora Portugal	Colistina Generis	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok nebo roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Portugalsko	Pharmis Biofarmacêutica, Lda. Praceta do Farol, lote 101 Cascais 2750-341 Portugal	Colixin	2000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok nebo roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Portugalsko	Pharmis Biofarmacêutica, Lda. Praceta do Farol, lote 101 Cascais 2750-341 Portugal	Colixin	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok nebo roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Portugalsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Rumunsko	S.C. ANTIBIOTICE S.A., Str. Valea Lupului nr.1 707410 Iași România	COLISTINĂ ANTIBIOTICE 1000000 UI,	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Rumunsko	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimetat sodic Xellia 1 milion unități internaționale (U.I.)	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Slovenská republika	sanofi-aventis Slovakia s.r.o. Einsteinova 24 851 01 Bratislava Slovak Republic	Colimycine	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok	Intravenózní podání, intramuskulární podání
Slovenská republika	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	KOLOMYCÍN INJEKCIA 1 milión IU	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní/inhalační roztok	Intravenózní podání, inhalační podání
Slovenská republika	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	KOLOMYCÍN INJEKCIA 2 milión IU	2000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní/inhalační roztok	Intravenózní podání, inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Španělsko	GES GENÉRICOS ESPAÑOLES LABORATORIO, S.A. Cólquide, 6 - Portal 2, 1º-Oficina F 28230 Las Rozas (Madrid) Spain	Colistimetato de sodio GES 1 MUI polvo para solución inyectable/para inhalación por nebulizador	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok, prášek pro roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Španělsko	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin 1 millón de Unidades Internacionales (UI) polvo para solución para inhalación por nebulizador	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	inhalační podání
Španělsko	Pharmis Biofarmacêutica, Lda. Praceta do Farol, lote 101 Cascais 2750-341 Portugal	Colixin 1 MUI polvo para solución inyectable o para solución para inhalación por nebulizador	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok, prášek pro roztok k rozprašování	Intravenózní podání, inhalační podání
Švédsko	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester West Sussex PO19 8EZ United Kingdom	Tadim	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Švédsko	Profile Pharma Limited Bicentennial Building Southern Gate Chichester West Sussex PO19 8EZ United Kingdom	Tadim	1000000 I.U.	Prášek pro infuzní roztok	Intravenózní podání
Švédsko	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistin Xellia	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Nizozemsko	Forest Pharma B.V. Newtonlaan 115 3584 BH Utrecht The Netherlands	Colistin, poeder voor verneveloplossing met oplosmiddel 1.000.000 IE	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Velká Británie	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 2 million international units powder for soln for inj, infusion or inhalation	2000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok	Intravenózní podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Velká Británie	Forest Laboratories UK Limited Riverbridge House Anchor Boulevard Crossways Business Park Dartford, Kent DA2 6SL United Kingdom	Colomycin Injection 1 million international units powder for soln for inj, infusion or inhalation	1000000 I.U.	Prášek pro injekční, infuzní nebo inhalační roztok	Intramuskulární podání, intravenózní podání, inhalační podání
Velká Británie	Xellia Pharmaceuticals ApS Dalslandsgade 11 DK-2300 Copenhagen S Denmark	Colistimethate sodium 1 million international units powder for solution for injection or infusion	1000000 I.U.	Prášek pro injekční/infuzní roztok	Intravenózní podání
Velká Británie	Beacon Pharmaceuticals Limited, Tunbridge Wells, Kent TN1 1YG United Kingdom	Colistimethate sodium 1 million I.U. powder for solution for injection	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok	Intravenózní podání, inhalační podání
Velká Británie	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin 1 million international units (IU) powder for nebuliser solution	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání

Členský stát (v EHP)	Držitel rozhodnutí o registraci	Název přípravku	Síla	Léková forma	Cesta podání
Velká Británie	Profile Pharma Limited Chichester Business Park City Fields Way Tangmere, Chichester West Sussex PO20 2FT United Kingdom	Promixin 1 million international units (IU) powder for solution for infusion	1000000 I.U.	Prášek pro injekční roztok	Intramuskulární podání, Intravenózní podání
Velká Británie	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	Colifin 1 MIU powder for nebuliser solutions	1000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání
Velká Británie	PARI Pharma GmbH Moosstrasse 3 82319 Starnberg Germany	Colifin 2 MIU powder for nebuliser solutions	2000000 I.U.	Prášek pro roztok k rozprašování	Inhalační podání

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění zachování rozhodnutí o registraci nebo případně změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků na bázi polymyxinů (viz příloha A a příloha I)

Vznik multirezistentních gramnegativních bakterií, které vyvolávají nozokomiální infekce, je narůstajícím celosvětovým problémem. Omezené terapeutické možnosti vedly ke zvýšenému klinickému využití kolistinu, polymyxinového antibiotika vyvinutého před 50 lety, které si zachovalo účinnost proti řadě multirezistentních patogenů. K tomu došlo zřejmě díky jeho omezenému parenterálnímu užívání, danému existencí bezpečnějších, méně neurotoxických a nefrotoxických terapeutických možností. V důsledku toho jsou stávající preklinické a klinické farmakokinetické a farmakodynamické informace omezené, informace o přípravku nebyly řadu let významněji aktualizovány a dnes používané dávkovací režimy se nezakládají na průkazných farmakokinetických/farmakodynamických údajích. Poslední klinické zkušenosti a odborná literatura ve skutečnosti ukazují naléhavou potřebu aktualizace informací o přípravku, zejména indikací, doporučeného dávkování a farmakokinetických/farmakodynamických informací, což zdůrazňují nedávné zprávy o suboptimální účinnosti a vzniku rezistence na kolistin, zvláště při jeho podávání v monoterapii. Rozdíly ve vyjádření síly a dávky u přípravků obsahujících kolistin v různých částech světa mohou kromě toho vést k chybám při podávání léčivého přípravku a vystavovat pacienty rizikům.

Polymyxiny jsou v současné době na seznamu kriticky důležitých antimikrobiálních látek a vzhledem k významu zajištění dostupnosti účinných a bezpečných antibiotik v rámci účinné reakce na hrozbu, kterou představuje šíření antimikrobiální rezistence, zahájila Evropská komise dne 16. září 2013 postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor CHMP o vyjádření k poměru přínosů a rizik přípravků na bázi polymyxinů a k potřebě regulačních opatření.

Výbor CHMP rozhodl, že léčebná potřeba je největší u přípravků s vysokou dávkou pro parenterální a inhalační podání a že by rámec přezkoumání měl být omezen na tyto léčivé přípravky. Rámec postupu zahrnuje léčivé přípravky schválené národními postupy a centrálně schválený léčivý přípravek Colobreathe (suchý prášek k inhalaci), který byl schválen v únoru 2012. Během posuzování přezkoumal výbor CHMP všechny dostupné údaje včetně materiálů, jež během postupu předložili držitelé rozhodnutí o registraci, a konzultoval problematiku s pracovní skupinou pro farmakokinetiku a pracovní skupinou pro infekční onemocnění.

Polymyxiny jsou skupina přirozeně se vyskytujících antibiotik vytvářených bakterií *Paenibacillus polymyxa*. Ke klinickému využití je v EU schválen pouze polymyxin E (označovaný jako kolistin). Klinicky se používají dvě formy kolistinu: kolistin sulfát a jeho mikrobiologicky inaktivní proléčivo, sodná sůl kolistimethátu (CMS). Kolistin má při parenterálním podání relativně vysokou míru toxicity, a proto byl pro parenterální a inhalační podání vyvinut CMS. CMS pro parenterální podání je indikován k léčbě závažných infekcí vyvolaných gramnegativními patogeny a CMS pro inhalační podání je indikován k léčbě chronických plicních infekcí vyvolaných bakterií *P. aeruginosa* u pacientů s cystickou fibrózou.

Po přezkoumání všech dostupných údajů výbor CHMP usoudil, že CMS a kolistin představují v arzenálu dostupném předepisujícím lékařům při léčbě infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními patogeny kriticky důležitou terapeutickou možnost. Výbor CHMP přezkoumal velký počet farmakokinetických/farmakodynamických studií společně s údaji z klinických zkušeností a usoudil, že dostupné údaje jsou dostačující na podporu revizí indikace přípravků jak pro parenterální, tak pro inhalační podání, v souladu s klinickými zkušenostmi a současnými terapeutickými standardy. Bylo odsouhlaseno, že kolistin lze podávat bez věkového omezení, ale pouze k léčbě závažných infekcí. Klíčovým zájmem je zachování účinnosti kolistinu proti multirezistentním patogenům a zabránění selekci rezistentních kmenů v důsledku monoterapie. Výbor CHMP proto odsouhlasil doporučení pro souběžné podávání parenterálního kolistinu s jinými antibiotiky. Byl přezkoumán rovněž celý bod

dávkování a způsobu podávání u všech subpopulací pacientů s cílem definovat optimální léčebné režimy pro dosažení plazmatických koncentrací nad kritickou minimální inhibiční koncentrací. Výbor CHMP zejména usoudil, že k zajištění plazmatických koncentrací nad minimální inhibiční koncentrací je již od prvního podání třeba podávat nasycovací dávku. U některých populací pacientů byly ovšem údaje velmi omezené a v důsledku toho není možné vyvodit jednoznačná doporučení pro pacienty s poškozením ledvin, s terapií nahrazující funkce ledvin nebo s poškozením jater. Údaje byly zvláště omezené také u pediatrické populace.

Výbor CHMP přezkoumal optimální způsob vyjádření síly a dávky přípravků obsahujících polymyxiny a dospěl k názoru, že vzhledem k zavedenému používání mezinárodních jednotek (IU) v klinické praxi v EU a v evropském a britském lékopisu by se v informacích o přípravku v EU měly pro CMS i nadále k vyjádření dávky používat IU. Výbor CHMP ovšem zavedl i převodní tabulku pro obsah dávky mezi CMS v IU, CMS v mg a CBA (colistin base activity) v mg, aby rozšířil povědomí o různých způsobech vyjádření síly a dávky a usnadnil předepisujícím lékařům získávání dalších informací z literatury.

Výbor CHMP rovněž přezkoumal údaje o nežádoucích příhodách pozorovaných při podávání kolistinu a souhlasil s tím, že použití kolistinu pro parenterální podání je spojeno s nefrotoxicitou a neurotoxicitou, přitom ale usoudil, že tato rizika je třeba posuzovat s ohledem na riziko, které představuje samo onemocnění, a na vysokou mortalitu spojenou s léčenými onemocněními a že rizika mohou být uspokojivým způsobem zmírněna informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku. Nakonec byly provedeny rozsáhlé revize zohledňující aktuální farmakokinetické a farmakodynamické údaje včetně aktualizace hraničních hodnot a seznamu citlivých druhů dle výboru EUCAST. Odpovídající změny byly provedeny také v příbalových informacích.

Závěrem dospěl výbor CHMP k názoru, že poměr přínosů a rizik přípravků na bázi polymyxinů zařazených do rámce tohoto přezkoumání zůstává příznivý za předpokladu provedení potřebných změn v informacích o přípravku, jak je stanoveno v příloze III ke stanovisku výboru. Ohledně centrálně schváleného přípravku Colobreathe výbor CHMP usoudil, že informace o přípravku jsou aktuální a revizi nevyžadují.

Proto u léčivých přípravků uvedených v příloze I výbor CHMP doporučil změnu podmínek rozhodnutí o registraci, přičemž příslušné části souhrnu údajů o přípravku a příbalová informace jsou uvedeny v příloze III ke stanovisku výboru CHMP. U přípravku Colobreathe uvedeného v příloze A doporučil výbor CHMP zachovat rozhodnutí o registraci bez jakýchkoli změn podmínek rozhodnutí o registraci.

Zdůvodnění zachování a případně změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že

- stávající preklinické a klinické údaje a informace o přípravku včetně indikací, doporučeného dávkování a farmakokinetických a farmakodynamických informací u přípravků na bázi polymyxinů nejsou v EU aktuální nebo se neopírají o průkazná data, jak vyplývá z nedávných zpráv o suboptimální účinnosti a vzniku rezistence na kolistin;
- výbor CHMP po přezkoumání všech dostupných údajů včetně odpovědí předložených držiteli rozhodnutí o registraci během postupu a doporučení pracovních skupin pro farmakokinetiku a infekční onemocnění provedl zhodnocení poměru přínosů a rizik přípravků na bázi polymyxinů podle článku 31 směrnice 2001/83/ES;
- výbor CHMP usoudil, že sodná sůl kolistimethátu a kolistin představují při léčbě infekcí vyvolaných multirezistentními gramnegativními patogeny kriticky důležitou terapeutickou možnost;

- výbor CHMP usoudil, že by dávka a síla přípravků na bázi polymyxinů měly být i nadále vyjadřovány v mezinárodních jednotkách;
- výbor CHMP usoudil, že dostupné údaje jsou dostačující na podporu revize indikace obou přípravků pro parenterální i inhalační podání v souladu s klinickými zkušenostmi a současnými terapeutickými standardy;
- výbor CHMP usoudil, že riziko nefrotoxicity a neurotoxicity pozorované u kolistinu pro parenterální podání je třeba posuzovat s ohledem na riziko, které představuje samo onemocnění, a na vysokou mortalitu spojenou s léčenými onemocněními a že rizika mohou být uspokojivým způsobem zmírněna pomocí upozornění a doporučení uvedených v souhrnu údajů o přípravku;
- výbor CHMP provedl rozsáhlé revize souhrnu údajů o přípravku zohledňující aktuální farmakokinetické a farmakodynamické údaje včetně aktualizace hraničních hodnot a seznamu citlivých druhů dle výboru EUCAST;

výbor dospěl následně k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků na bázi polymyxinů zařazených do rámce tohoto postupu je i nadále příznivý za normálních podmínek podávání a za předpokladu příslušných schválených změn v informacích o přípravku.

Příloha III

Dodatky k příslušným bodům souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací

Změny informací přípravek obsahujících CMS ve formě injekčních nebo infuzních roztoků odsouhlasené CHMP

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.1 Terapeutické indikace

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:

Přípravek [název přípravku] 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).

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

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:

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 mezinárodních jednotkách (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 rozdělných 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.

Poznámka: Následující dávkovací doporučení pro intratekální a intraventrikulární podání je nutné zahrnout do SPC, neboť existující farmaceutické složení všech přípravků zahrnutých do tohoto postupu je vhodné pro tyto způsoby podání (na základě pH, absence konzervačních látek a antioxidantu a objemu pro injekci).

Intratekální a intraventrikulární podání

Na základě omezených údajů se u dospělých doporučuje následující dávka:

Intraventrikulární podání
125 000 IU/den

Intratekálně podávané dávky nemají překročit dávky doporučené pro intraventrikulární použití.

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

Způsob podání

[Název přípravku] se podává intravenózně jako pomalá infuze po dobu 30 – 60 minut.

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 mezinárodních jednotkách (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

Bod 4.3 Kontraindikace

Poznámka: Pokud je jako kontraindikace uvedena *myasthenia gravis*, musí být vymazána a nahrazena varováním v bodu 4.4, viz níže.

Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující varování:

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 pediatriká 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 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..

Poznámka: Pokud je součástí SPC vašeho přípravku intratekální podání, je nutné též zahrnout následující text:

Intravenózní sodná sůl kolistimethátu nepřekročí hematoencefalickou bariéru v klinicky významné míře. Využití intratekálního nebo intraventriculárního 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).

Bod 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující text:

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 přípravku [název přípravku] 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).

Bod 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující text:

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, jiná antibakteriální léčiva, polymyxiny.

ATC kód: J01XB01

Mechanismus účinku

Kolistin je cyklická polypeptidová antibakteriální látka, která patří do skupiny polymyxinů. Polymyxiny účinkují prostřednictvím poškození buněčné membrány, a výsledné fyziologické účinky jsou pro bakterie fatální. Polymyxiny jsou selektivní vůči aerobním gramnegativním bakteriím, které mají hydrofobní vnější membránu.

Rezistence

Rezistentní bakterie jsou charakterizovány modifikací fosfátových skupin lipopolysacharidů, které jsou nahrazeny olaminem nebo aminoarabinózou. Přirozeně rezistentní gramnegativní bakterie, jako jsou *Proteus mirabilis* a *Burkholderia cepacia*, vykazují kompletní substituci svých lipidových fosfátů olaminem nebo aminoarabinózou.

Dá se očekávat zkřížená rezistence mezi kolistinem (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</i> spp.	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.

Obvykle susceptibilní druhy
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (dříve <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Přírozně rezistentní organizmy
<i>Burkholderia cepacia</i> a příbuzné druhy
<i>Proteus</i> spp.
<i>Providencia</i> spp.
<i>Serratia</i> spp.

Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné revidovat pro všechna SPC přípravků pro intravenózní podání CMS/kolistinu tak, aby obsahovala následující text:

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.

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.

Příbalová informace

1. Co je [název přípravku] a k čemu se používá

Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění:

[Název přípravku] se podává injekčně k léčbě některých typů závažných infekcí způsobených některými bakteriemi. [Název přípravku] se používá, pokud jiná antibiotika nejsou vhodná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Pokud je jako kontraindikace uvedena myasthenia gravis, musí být vymazána a nahrazena varováním uvedeným níže.

Nepoužívejte [název přípravku]

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý[á]) na sodnou sůl kolistimethátu, kolistin nebo na jiné polymyxiny.

Upozornění a opatření

Před použitím [název přípravku] se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte onemocněním myasthenia gravis,
- jestliže trpíte porfyrií.

U nedonošených a novorozených dětí je nutné při používání [název přípravku] postupovat se zvláštní péčí, neboť jejich ledviny nejsou ještě plně vyvinuté.

Další léčivé přípravky a [název přípravku]

- Léky, které mohou mít vliv na funkci Vašich ledvin. Užívání takových léků současně s přípravkem [název přípravku] může zvyšovat riziko poškození ledvin.
- Léky, které mohou mít vliv na Vaši nervovou soustavu. Užívání takových léků současně s přípravkem [název přípravku] může zvyšovat riziko nežádoucích účinků na nervovou soustavu.
- Léky, které se nazývají myorelaxancia, často používané při celkové anestezii. [Název přípravku] může zvyšovat účinek těchto léků. Pokud podstoupíte celkovou anestezii, informujte svého anesteziologa o tom, že užíváte [název přípravku].

Pokud trpíte onemocněním myasthenia gravis a rovněž užíváte jiná antibiotika nazývaná makrolidy (jako je azithromycin, klarithromycin nebo erythromycin) nebo antibiotika nazývaná fluorochinolony (jako je ofloxacin, norfloxacin a ciprofloxacin), užívání [název přípravku] dále zvyšuje riziko svalové slabosti a dýchacích obtíží.

Podávání [název přípravku] formou infuze současně s používáním [název přípravku] formou inhalace u Vás může zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

3. Jak se [název přípravku] používá

Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Dávkování uvedené formou tabulky může být považováno za přípustné.

[Název přípravku] je Vám podáván lékařem jako infuze do žíly po dobu 30 – 60 minut.

Obvyklá denní dávka u dospělých je 9 milionů jednotek, a je rozdělena do dvou nebo tří dávek. Pokud není Váš stav dobrý, bude Vám jednou, na začátku léčby podána vyšší dávka 9 milionů jednotek.

V určitých případech se může lékař rozhodnout, že Vám podá vyšší denní dávku až 12 milionů jednotek.

Obvyklá denní dávka u dětí s tělesnou hmotností do 40 kg je 75 000 až 150 000 jednotek na kilogram tělesné hmotnosti, která je rozdělena do tří dávek.

Vyšší dávky byly příležitostně podávány u cystické fibrózy.

Dětem a dospělým s onemocněním ledvin, včetně pacientů na dialýze, jsou obvykle podávány nižší dávky. Během podávání přípravku [název přípravku] Vám bude lékař pravidelně kontrolovat funkci ledvin.

Změny informací o přípravcích obsahujících CMS pro inhalační roztok nebo roztok k rozprašování odsouhlasené CHMP

Souhrn údajů o přípravku

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:

Bod 4.1 Terapeutické indikace

[Název přípravku] je 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 látek.

Bod 4.2 Dávkování a způsob podání

Poznámka: Znění tohoto bodu je nutné nahradit následujícím zněním:

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.

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 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava dávky není považována za nutnou.

Způsob podání

Inhalační podání.

[Lze uvést informace o vhodném rozprašovači/vhodných rozprašovačích a jejich výkonu.]

Sodná sůl kolistimethátu podléhá hydrolýze 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 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 je 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

Příbalová informace

1. Co je [název přípravku] a k čemu se používá

Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění:

[Název přípravku] se používá inhalačně pro léčbu chronických plicních infekcí u pacientů s cystickou fibrózou. [Název přípravku] se používá, pokud jsou tyto infekce způsobeny bakterií, která se nazývá *Pseudomonas aeruginosa*.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] používat

Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Pokud je jako kontraindikace uvedena myasthenia gravis, musí být vymazána a nahrazena varováním uvedeným níže.

< Nepoužívejte [název přípravku]

- jestliže jste alergický(á) (přecitlivělý[á]) na sodnou sůl kolistimethátu, kolistinu nebo na jiné polymyxiny.

Upozornění a opatření

Před použitím [název přípravku] se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže trpíte nebo jste trpěl(a) onemocněním ledvin,
- jestliže trpíte onemocněním myasthenia gravis,
- jestliže trpíte porfyrií.
- jestliže trpíte astmatem.

U nedonošených a novorozených dětí je nutné při používání [název přípravku] postupovat se zvláštní péčí, neboť jejich ledviny nejsou ještě plně vyvinuté.

Další léčivé přípravky a [název přípravku]

- Léky, které mohou mít vliv na funkci Vašich ledvin. Užívání takových léků současně s [název přípravku] může zvyšovat riziko poškození ledvin.
- Léky, které mohou mít vliv na Vaši nervovou soustavu. Užívání takových léků současně s přípravkem [název přípravku] může zvyšovat riziko nežádoucích účinků na nervovou soustavu.
- Léky, které se nazývají myorelaxancia, často používané při celkové anestezii. [Název přípravku] může zvyšovat účinek těchto léků. Pokud podstoupíte celkovou anestezii, informujte svého anesteziologa o tom, že používáte [název přípravku].

Pokud trpíte onemocněním myasthenia gravis a rovněž užíváte jiná antibiotika nazývaná makrolidy (jako je azithromycin, klarithromycin nebo erythromycin) nebo antibiotika nazývaná fluorochinolony (jako je ofloxacin, norfloxacin a ciprofloxacin), používání [název přípravku] dále zvyšuje riziko svalové slabosti a dýchacích obtíží.

Podávání [název přípravku] formou infuze současně s inhalačním podáním [název přípravku] u Vás může zvyšovat riziko nežádoucích účinků.

3. Jak se [název přípravku] používá

Poznámka: Existující příbalovou informaci je nutné doplnit (vložením, nahrazením nebo vymazáním textu dle potřeby) tak, aby měla následující znění. Dávkování uvedené formou tabulky může být považováno za přípustné.

Obvyklá dávka pro dospělé, dospívající a děti ve věku 2 nebo více let je 1-2 miliony jednotek dvakrát až třikrát denně (nejvýše 6 milionů jednotek denně).

Obvyklá dávka pro děti mladší 2 let je 0,5-1 milion jednotek dvakrát denně (nejvýše 2 miliony jednotek denně).

Váš lékař se může rozhodnout, že upraví dávku v závislosti na Vaší situaci. Pokud používáte jiné inhalační léčivé přípravky, lékař Vám sdělí, v jakém pořadí je máte používat.