

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

COLISTIN ALVOGEN/ КОЛИСТИН АЛВОГЕН, 1 милион интернационални единици (IU), прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 1 милион интернационални единици (IU) колистиметат натриум.

Експципиенси со познат ефект: една вијала од медицинскиот производ содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум и е “sodium free”.

За комплетна листа на експципиенси погледнете во дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инјектирање или инфузија.

1 милион интернационални единици (IU)/вијала: стерилен, бел, лиофилизиран прашок во безбојна стаклена вијала од 10 ml со црвено “flip-off” капаче.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

COLISTIN ALVOGEN е наменет за употреба кај деца и возрасни пациенти за третман на некои сериозни инфекции предизвикани од Грам-негативни бактерии, каде тестот на осетливост укажува дека тие се предизвикани од бактерии чувствителни на *colistimethat sodium* меѓу кои инфекции на долниот респираторен и уринарниот систем, во случаи кога е контраиндицирана употреба на вообичаените системски антибактериски лекови или пак истите немаат ефикасност заради резистенција на причинителот;

Треба да се земат во предвид и официјалните препораки за соодветна употреба на антибактериски лекови.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата се одредува во согласност со тежината и типот на инфекцијата, возраста, телесната тежина и реналната функција на пациентот. Во случај на слаб клинички или бактериолошки одговор дозата може да се зголеми во зависност од клиничката состојба на пациентот.

Се препорачува да се следи серумската концентрација; ова особено се однесува на пациенти со ренално оштетување и новороденчиња. Во поголемиот број на случаи задоволителен ефект се постигнува при концентрација од 10-15 mg/L (околу 125-200 единици/ml) колистиметат натриум.

Вообичаено препорачано времетраење на третманот е 5 дена.

Деца и возрасни пациенти (вклучително и постари лица)

- телесна тежина до 60 kg: препорачана дневна доза е 50000 единици/kg до максимум 75000 единици/kg. Вкупната дневна доза може да се подели во три помали дози кои ќе се аплицираат на временски интервал од 8 часа.
- телесна тежина над 60 kg: препорачана доза е 1-2 милиони IU три пати на ден. Максимална дозволена доза е 6 милиони IU во период од 24 часа.



Пациенти со нарушена ренална функција

Кај лицата со умерено до тешко оштетување на функцијата на бубрезите елиминацијата на колистиметат натриум е одложена. Кај овие пациенти треба да се прилагодат дозата и интервалот на дозирање со цел да се спречи акумулација на лекот. Во табелата подолу се наведени препораките за прилагодување на дозата кај пациентите со телесна тежина ≥ 60 kg. Во зависност од плазматската концентрација на лекот и појавата на знаци на токсичност може да е потребно да се направат дополнителни прилагодувања на дозата.

Препораки за прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување

Степен на оштетување	Клиренс на креатинин (ml/мин)	Телесна тежина над 60 kg
Слабо	20-50	1-2 милиони единици на секои 8 часа
Умерено	10-20	1 милион единици на секои 12-18 часа
Тешко	<10	1 милион единици на секои 18-24 часа

Начин на употреба

COLISTIN ALVOGEN може да се дава како интравенска инфузија (50 ml) со времетраење од 30 минути. Кај пациентите со тотално имплантиран венски пристап (TIVAD) може да се аплицираат до 2 милиони единици (во 10 ml) преку болус инјектирање со времетраење од минимум 5 минути (видете дел 6.6).

4.3 Контраиндикации

- Пациенти со преосетливост на колистиметат натриум (колистин) или полимиксин Б.
- Пациенти со миастенија гравис.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

При употреба на лекот кај пациенти со порфирија треба да се превземат посебни мерки на претпазливост.

Во случај на пречекорување на препорачаните дози може да се јави нефро- или неуротоксичност.

Лекот COLISTIN ALVOGEN треба внимателно да се употребува кај пациенти со ренално оштетување (видете дел 4.2). Пред почеток на терапијата се препорачува да се направат испитувања за проценка на реналната функција; за време на третманот се препорачува да се следи функцијата на бубрезите и серумската концентрација на колистиметат натриум.

При употреба на скоро сите антимикуробни лекови пријавена е појава на антибиотски асоцирана дијареа предизвикана од *Clostridium difficile*. Според интензитетот, состојбата на пациентот може да се движи од лесна дијареа до фатален колитис. Употребата на антибиотици доведува до нарушување на нормалната цревна микрофлора што резултира со прекумерен раст на *Clostridium difficile*. Оваа дијагноза треба да се земе во предвид кај пациентите кај кои за време на или непосредно по третманот со колистиметат натриум се јавила дијареа. Во вакъв случај, третманот со колистиметат натриум треба да се прекине и да се размисли за примена на антибиотик



кој има клиничка ефикасност против *Clostridium difficile*. Не треба да се даваат лекови кои ја инхибираат перисталтиката.

Една вијала од медицинскиот производ содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум и не содржи натриум.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Треба да се избегнува истовремена употреба на колистиметат натриум и други медицински производи со невро- и/или нефро-токсичен ефект. Ова се однесува на аминогликозидните антибиотици како гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин.

При конкомитантна употреба на колиметат натриум и цефалоспорински антибиотици може да постои повисок ризик од нефротоксичност.

При истовремена употреба на невромускулни блокатори и етер треба да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

4.6 Фертилитет, бременост и доење

Бременост

Нема соодветни податоци од употребата на колистиметат натриум кај бремени жени. Студиите со апликација на единечна доза кај луѓе покажале дека колистиметат ја минува плацентарната бариера. При употреба на повеќекратни дози кај бремени жени постои ризик од појава на фетална токсичност.

Не постојат доволно податоци од анимални студии за ефектот на колистиметат врз репродукцијата и развојот (видете дел 5.3). Колистиметат натриум може да се употребува за време на бременост само доколку користа за мајката го надминува потенцијалниот ризик за плодот.

Доење

Колистиметат натриум се излачува преку мајчиното млеко и не треба да се употребува за време на доење освен во случај кога заради клиничката состојба на мајката е индицирана примена на лекот.

Фертилитет

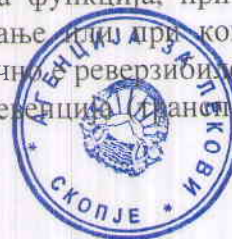
Нема доволно предклинички податоци за утврдување на влијанието на инфлексимаб врз фертилитетот и општата репродуктивна функција (дел 4.8).

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со работни машини

COLISTIN ALVOGEN може да има минимално влијание на способноста за возење и управување со машини. Во тек на терапијата со COLISTIN ALVOGEN може да се јави вртоглавица (видете дел 4.8).

4.8 Несакани реакции

Најчесто пријавено несакано дејство е нарушување на реналната функција и поретко затајување на функцијата на бубрезите, обично по употреба на повисоки (од препорачаните) дози кај пациенти со нормална ренална функција, при пропуст во редукција на дозата кај пациенти со ренално нарушување или при конкомитантна употреба на други нефротоксични лекови. Овој ефект обично е реверзибилен по прекин со терапијата; во ретки случаи може да е потребна интервенција (трансплантација на бубрег).



Високите серумски концентрации на колистиметат натриум кои може да се асоцирани со предозирање или пропуст во редукција на дозата кај пациенти со ренално оштетување доведуваат до невротоксични ефекти меѓу кои: фацијална парестезија, мускулна слабост, вертиго, нејасен говор, вазомоторна нестабилност, визуелни нарушувања, конфузија, психоза или апнеа. Истовремената терапија со не-деполаризирачки мускулни релаксанти или антибиотици со слична невротоксичност исто така може да резултира со појава на невротоксични ефекти.

Пријавени се хиперсензитивни реакции вклучително кожен исип и ангиоедем. Во случај на појава на реакции на преосетливост треба да се прекине со употреба на лекот COLISTIN ALVOGEN.

Несаканите ефекти се поделени спрема органските системи и зачестеноста во следните категории: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), невообичаени ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10.000$), непознати (не може да се проценат од достапните информации).

МедДРА класификација	Фреквенција на јавување	Несакани дејства
Нарушувања на имуниот систем	Непозната	Хиперсензитивни реакции како кожен исип и ангиоедем
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	Знаци на невротоксичност: парестизии на лицето, устата и перио-орално, главоболка и мускулна слабост.
	Непозната	Вртоглавица Атаксија
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Многу често	Пруритус
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем	Многу често	Ренално оштетување со зголемено ниво на креатинин во крвта и/или уреа и/или намален ренален клиренс на креатинин.
	Ретко	Ренално затајување
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	Непозната	Реакции на местото на инјектирање

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца.

4.9. Предозирање

Предозирањето со колистиметат натриум може да резултира со невромускулна блокада и последователна мускулна слабост, апнеа и можан ареспирааторен застој. Предозирањето исто така може да доведе до појава на значително ренално затајување со намалено мокрење и пораст на серумските концентрации на BUN и креатинин.



Нема специфичен антидот во случај на предозирање со колистиметат. Терапијата е супортивна. Може да се превземат мерки за зголемување на елиминацијата на колистин (како манитол индуцирана диуреза, пролонгирана хемодијализа или перитонеална дијализа). Ефикасноста на овие мерки не е позната.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотераписка група: антибиотици за системска употреба.

АТЦ код: J01XB01

Механизам на дејство

Колистиметат натриум е цикличен полипептиден антибиотик кој се добива од *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* и припаѓа на групата полимиксини. Полимиксините се катјонски агенси кои делуваат така што ја оштетуваат клеточната мембрана што резултира со смрт на бактериската клетка.

Антибиотиците од групата полимиксини делуваат селективно врз Грам-негативните бактерии

кои имаат хидрофобна надворешна мембрана.

Резистенција

Резистенцијата настанува со модификација на фосфатната група од липополисахаридот и нејзина замена со етаноламин или аминокарабиноза. Кај Грам-негативните бацили со вродена резистенција на колистин како *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia* липидниот фосфат е целосно супституиран со етаноламин или аминокарабиноза.

Вкрстена резистенција

Може да се очекува појава на вкрстена резистенција помеѓу колистиметат натриум и полимиксин Б. Механизмот на дејство на полимиксините е различен од ефектот на другите антибиотици и заради тоа резистенцијата на бактеријата кон колистин и полимиксин Б не се очекува да е асоцирана со резистенција кон други класи на антибиотици.

Гранични вредности

Општа предложена минимална инхибиторна концентрација (MIC) според која се детерминира осетливоста на бактериите кон колистиметат натриум е ≤ 4 mg/L.

Бактериите со MIC за колистиметат натриум ≥ 8 mg/L се сметаат за резистентни.

Осетливост

Преваленцата ба стекната резистенција за одредени бактерии може да варира во зависност од географската местоположба и да се менува во текот на времето; заради тоа, пожелно е да се има податоци за локалната резистенција, особено при лекување на сериозни инфекции. По потреба, кога локалната преваленција на резистентност е таква што ефикасноста на лекот (против одредени причинители) е дискутабилна треба да се побара мислење од експерт.

Бактерии кои често се осетливи

Acinetobacter species*

Citrobacter species

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Бактерии кај кои може да се развие стекната резистенција



Enterobacter species

Klebsiella species

Бактерии со вродена резистенција

Brucella species

Burkholderia cepacia и сродни специеси.

Neisseria species

Proteus species

Providencia species

Serratia species

Анаеробни бактерии

Сите Грам-позитивни бактерии

*во случај на *Acinetobacter species* резултатите добиени ин витро може да не соодветствуваат со клиничкиот одговор на пациентот.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Ресорпција

Кај нормални пациенти лекот не се ресорбира во доволна количина од гастроинтестиналниот систем.

Дистрибуција

По употреба на доза од 7.5 mg/kg/ден поделена во помали дози аплицирани како 30 минутни интравенски инфузии при “steady state” C_{max} изнесувала 23 ± 6 mg/L а C_{min} била 4.5 ± 4 mg/L.

Во друга студија, со употреба на 2 милиони единици на секои 8 часа во текот 12 дена кај слична група на испитаници биле измерени C_{max} од 12.9 mg/L (5.7-29.6 mg/L) и C_{min} од 2.76 mg/L (1.0-6.2 mg/L). Десет минути по апликација на колистиметат натриум како болус инјекција од 150 mg (околу 2 милини единици) кај здрави доброволци била измерена максимална серумска концентрација од 18 mg/l.

Врзувањето за плазматските протеини е слабо. Полимиксините перзистираат во хепарот, бубрезите, мозокот, срцето и мускулите. Во студија спроведена кај пациенти со цистична фиброза при “steady state” бил регистриран волумен на дистрибуција од 0.09 L/kg

Биотрансформација

Колистиметат натриум се конвертира ин vivo. Во урината биле детектирани околу 80% од аплицираната доза во непроменета форма; колистиметат натриум не се елиминира преку жолчката. Постои претпоставка дека преостанатата количина од внесената доза се инактивира во ткивата преку непознат механизам.

Елиминација

По апликацијата колистиметат натриум се елиминира воглавно преку бубрезите (40% од дозата во текот на 8 часа а околу 80% во текот на 24 часа). Бидејќи ренална екскреција е главен пат на елиминација на лекот кај пациентите со ренално оштетување дозата треба да се намали со цел да се спречи акумулација (видете дел 4.2).

По апликацијата кај здрави доброволци полу-животот на елиминација бил околу 1.5 часа. Во студија кај пациенти со цистична фиброза кои примиле единечна доза преку 30-минутна интравенска инфузија полу-животот на елиминација изнесувал 3.4 ± 1.4 часа.

Кинетиката на колистиметат натриум е слична кај педијатриски и возрасни пациенти, вклучително и постари лица но со очувана ренална функција. Ограничени се податоци од примена на лекот кај новороденчиња укажуваат на слична кинетика на лекот како



кај деца и возрасни пациенти; при употреба на лекот во оваа група на пациенти треба да се следи серумската концентрација на лекот заради ризикот од повисоки серумски концентрации и продолжено полувреме на елиминација.

5.3 Предклинички податоци за безбедност на лекот

Постојат ограничени податоци за потенцијална генотоксичност на колистиметат натриум; нема податоци за канцероген ефект на лекот. Докажано е дека *ин витро* колистиметат натриум индуцира хромозомски аберации кај хуманите лимфоцити. Овој ефект може да е асоциран со забележаната редукција на индексот на митоза.

Во студиите за репродуктивна токсичност спроведени кај стаорци и мишки не беше забележан тератоген ефект на лекот. И покрај тоа, интрамускулната апликација на 4.15 mg/kg и 9.3 mg/kg колистиметат натриум за време на органогенезата кај зајаци резултирала со појава на talipes varus кај 2.6 и 2.9% од фетусите, соодветно. Овие дози се за 0.5 и 1.2 пати повисоки од максималната препорачана дневна доза кај луѓе. Дополнително, при употреба на дозата од 9.3 mg/kg била забележана зголемена ресорпција.

Нема дополнителни претклинички податоци за безбедност кои би можеле да се додадат на Збирниот Извештај за Особините на Лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на екципиенси

Не е применливо.

6.2 Инкомпатибилност

Коллистиметат натриум не треба да се меша со други раствори за инфузија и инјектирање.

6.3 Рок на траење

2 години.

Реконституираниот раствор за инјектирање или инфузија е хемиски и физички стабилен 24 часа на температура од 4°C. Од микробиолошки причини, лекот треба веднаш да се употреби. Ако не се употреби веднаш по припремата, за траењето и условите на чување на растворот пред употреба, одговорен е корисникот, а растворот не смее да се чува подолго од 24 часа на температура од 2°C до 8°C освен доколку разрежувањето не е извршено во контролирани и валидни асептични услови.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

За начин на чување по реконституирање на лекот, видете дел 6.3.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

1 милион IU/вијала: стаклена вијала (стакло тип 1) од 10 ml со црвено “flip-off” капаче. COLISTIN ALVOGEN е достапен во пакување со 1 или 10 вијали.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при ракување и отстранување на лекот

Препорачаната доза за возрасни пациенти (2 милиони IU) треба да се раствори во 10-50 ml 0.9% инфузионен раствор на натриум хлорид или во вода за инјекции се до создавање на бистар раствор.



Растворот е наменет за единечна употреба и неупотребената количина од лекот треба да се фрли.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА:

Производител:

Xellia Pharmaceuticals ApS,
Dalslandsgade 11,
DK-2300 Copenhagen S,
Данска

Носител на одобрението за промет во Република Македонија:

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевгелија
Ул. Борис Кидрич бб
1480 Гевгелија
Република Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Декември 2014.

