

Д-р В. Врзари

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРЕПАРАТ

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

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, инфузија или инхалирање.
Стерилен, лиофилизиран, бел прашок.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

COLISTIN ALVOGEN е наменет за интравенска апликација кај возрасни пациенти и деца вклучително и новородени, за третман на тешки инфекции предизвикани од одредени аеробни Грам негативни микроорганизми кога кај пациентите се лимитирани терапевските опции (видете дел 4.2, 4.4, 4.8 и 5.1).

COLISTIN ALVOGEN преку инхалација се употребува во третманот на хронични респираторни инфекции предизвикани од *Pseudomonas aeruginosa* кај возрасни и педијатриски пациенти со цистична фиброза (видете дел 5.1).

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

4.2 Дозирање и начин на употреба СИСТЕМСКА ТЕРАПИЈА

Дозата и времетраењето на третманот се одредува во согласност со тежината и типот на инфекцијата како и клиничкиот одговор на пациентот. Потребно е придржување до водичите за терапија.

Дозата се изразува во интернационални единици (IU) на колистиметат натриум (CMS). На крајот од овој дел ви е дадена табела за конверзија од IU на CMS во mg на CMS како и во mg на базална активност на колистин (CBA).

Дозирање

Следните препораки за дозирање се базираат на лимитираните фармакокинетски податоци кај критично болни пациенти (видете дел 4.4).

Возрасни пациенти и адолесценти

Дозата на одржување изнесува 9 MIU/ден и се аплицира поделена во 2-3 помали дози.

Кај критичните пациенти треба да се аплицира ударна доза од 9 MIU.

Не е утврден најсоодветниот временски интервал од ударната доза до првата доза на одржување.

Податоците укажуваат дека кај пациентите со очувана ренална функција во некои случаи, може да е потребна апликација на ударни дози и дози на одржување до 12 MIU. Постојат многу



оскудни клинички податоци и не е утврдена безбедноста од апликација на вакви дози. Ударна доза може да се аплицира кај пациенти со нормална и нарушена ренална функција, вклучително и кај лицата кои се на дијализа.

Пациенти со нарушена ренална функција

Кај лицата со оштетување на функцијата на бубрезите дозата треба да се прилагоди но достапни се многу ограничени фармакокинетски податоци од примена на лекот кај пациенти со ренално оштетување.

Во табелата подолу се наведени препораките за прилагодување на дозата кај пациентите со ренално оштетување.

Кај лицата со клиренс на креатинин $< 50 \text{ ml//мин}$ се препорачува дозата да се намали. Се препорачува фреквенцијата на дозирање два пати на ден.

Клиренс на креатинин (ml/min)	Дневна доза
$< 50-30$	5.5-7.5 MIU
$<30-10$	4.5-5.5 MIU
<10	3.5 MIU

MIU = million IU

Хемодијализа и континуирана хемо(диа)филтрација

Колистин подлежи на дијализа со помош на конвенционална хемодијализа и континуирана хемо(диа)филтрација (CVVHF, CVVHDF). Достапни се исклучително ограничени податоци од популациони фармакокинетски студии со вклучени исклучително малку пациенти на дијализа. Заради тоа, не можат да се дадат цврсти препораки за дозирање и може да се земат во предвид следните режими на дозирање.

Хемодијализа

Денови без хемодијализа: 2.25 MIU/ден (2.2-2.3 MIU/ден).

Денови со хемодијализа: 3 MIU/ден кои се даваат по хемодијализијата.

Се препорачува дозирањето да се врши два пати на ден.

CVVHF/ CVVHDF

Како и кај пациентите со нормална ренална функција; се препорачува дозирањето да се врши три пати на ден.

Пациенти со хепатално оштетување

Нема податоци за примена на лекот кај пациенти со хепатално оштетување. При употреба на COLISTIN ALVOGEN кај оваа група на пациенти се препорачува да се превземат зголемени мерки на претпазливост.

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постарите пациенти со нормална ренална функција.

Педијатриски пациенти

Достапни се многу ограничени податоци кои го поддржуваат режимот на дозирање кај педијатриски пациенти. При одредување на дозата треба да се земе во предвид зрелоста на бубрезите. Дозата се одредува според телесната тежина на пациентот.

Деца со телесна тежина $\leq 40 \text{ kg}$

75.000-150.000 IU/kg/ден, поделени во 3 помали дози.

Кај децата со телесна тежина над 40 kg, може да се земат во предвид и препораките за дозирање кај возрасни пациенти.

Кај педијатриски пациенти со цистична фиброза пријавена е употреба на дози $>150.000 \text{ IU/kg/ден}$.



Нема податоци за примената или големината на ударната доза кај критично болни педијатриски пациенти.

Не се воспоставени препораки за дозирање кај деца со нарушена ренална функција.

Инtrateкална и интравентрикуларна апликација

Врз основа на ограничените податоци кај возрасните пациенти се препорачува примена на следните дози:

Интравентрикуларна апликација

125.000 IU/ден

Инtrateкалните дози не треба да ги надминуваат дозите препорачани за интравентрикуларна употреба.

Не може да се дадат специфични препораки за дозирање при инtrateкална и интравентрикуларна апликација на лекот кај деца.

Начин на употреба

COLISTIN ALVOGEN се дава како интравенска инфузија со времетраење од 30-60 минути. Кај пациентите со тотално имплантиран венски пристап (TIVAD) може да се аплицираат до 2 милиони единици (во 10 ml) преку болус инјекција со времетраење од минимум 5 минути (видете дел 6.6).

Во воден раствор колистиметат натриум подлежи на хидродијализа до активната супстанција колистин. При подготвување на дозата за апликација, особено кога е потребно комбинирање на повеќе вијали, реконституцијата на растворот мора да се изведува во строго контролирани асептични услови (видете дел 6.6).

Табела за конверзија на дозата:

Во европската Унија, дозата од колистиметат натриум мора да се препишува и аплицира само како Интернационални Единици (International Units - IU). На етикетата на производот е назначен бројот на IU во една вијала.

Пријавени се грешки при дозирањето заради различното изразување на дозата во смисол на јачина на дозата. Во Соединетите Американски држави и останатите делови од светот дозата на колистин се изразува во милиграми (mg) на колистин базирана активност (milligrams of colistin base activity-mg CBA).

Табелата за конверзија подолу служи само за информирање и вредностите мора да се сфатат како приближни.

CMS табела за конверзија

Потентност		≈ маса на 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

* Номинална потентност на лекот = 12,500 IU/mg

ИНХАЛАЦИЈА НА АЕРОСОЛИ:

Се препорачува колистиметат натриум да се аплицира под надзор на медицинско лице со искуство од соодветната област.

Дозирање

Дозата и времетраењето на третманот се одредува во согласност со тежината и типот на инфекцијата како и клиничкиот одговор на пациентот.

Препорачани дози:



Инхалација на аеросоли

Возрасни пациенти, адолесценти и деца на возраст ≥ 2 години

1-2 MIU два до три пати на ден (максимална дневна доза од 6 MIU/ден)

Деца на возраст < 2 години

0.5-1 MIU два пати на ден (максимална дневна доза од 2 MIU/ден)

Докторот треба да се придржува до релевантните клинички водичи за терапевски режими при одредување на времетраењето на третманот, фреквенцијата на дозирање и ко-администрацијата на други антимикробни средства.

Постари пациенти

Нема потреба од прилагодување на дозата кај постарите пациенти со нормална ренална функција.

Пациенти со ренално оштетување

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со ренално оштетување. При употреба на KOLISTIN ALVOGEN кај оваа група на пациенти се препорачува да се превземат зголемени мерки на претпазливост (видете дел 4.4 и 5.2).

Пациенти со хепатално оштетување

Нема потреба од прилагодување на дозата кај оваа група на пациенти.

Начин на апликација

За употреба преку инхалација.

Во воден раствор колестиметат натриум хидролизира до активната супстанција. По реконституција, растворот треба да е бистар. За посебни препораки во однос на ракување со и отстранување на реконституираниот раствор видете дел 6.6.

Доколку се применуваат и други лекови, истите треба да се аплицираат според препораките на докторот кој го води лекувањето.

Погледнете ја Табелата за конверзија на дозата наведена погоре.

4.3 Контраиндикации

- Пациенти со преосетливост на колестиметат натриум (колистин) или полимиксин Б.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Доколку е возможно, треба да се земе во предвид ко-администрација на интравесни колестиметат натриум со други антибактериски лекови, земајќи ја во предвид осетливоста на патогенот кон други антибиотици. Пријавена е појава на резистенција кон колестин, особено кога лекот се употребува како монотерапија; заради тоа, како превентивна мерка за спречување на развој на резистенција кон колестин треба да се размисли за комбинирана терапија со други антибактериски лекови.

Достапни се ограничени клинички податоци за ефикасност и безбедност од интравенска апликација на колестиметат натриум. Исто така, препораките за дозирање кај сите субпопулации на пациенти се базираат на ограничени клинички фармакокинетски/фармакодинамиски податоци. Ова особено се однесува на примената на високи дози од лекот (> 6 MIU/day) и на употребата на ударна доза како и на безбедноста и ефикасноста од употреба кај посебните популации на пациенти (лица со ренално оштетување и педијатриски пациенти).

Колестиметат натриум треба да се употребува само кога не е соодветна употребата на останатите, почесто применувани антибиотици или истите се неефективни.

Кај сите пациенти пред почеток на терапијата како и редовно за време на третманот треба да се направат испитувања за проценка на реналната функција. Дозата на колестиметат натриум треба да се прилагоди во зависност од реналниот клиренс на пациентот (видете дел 4.2).



Хиповолемичните пациенти или оние кои примаат и други потенцијално нефротоксични лекови се изложени на повисок ризик од нефротоксични ефекти на колистин (видете дел 4.5 и 4.8).

Во некои студии пријавена е асоцираност на нефротоксичноста на колистин со употребата на кумулативни дози и времетраењето на третманот. Треба да се процени односот на користа од пролонгирана терапија наспроти потенцијалниот ризик од ренална токсичност.

Колистиметат натриум треба внимателно да се употребува кај новородена на возраст < 1 година бидејќи реналната функција не е целосно развиена кај оваа возрастна група на пациенти. Дополнително, не е познато влијанието на несозреаната ренална и метаболна функција врз конверзијата на колестиметат натриум во колистин.

Во случај на појава на алергиска реакција, третманот со колестиметат натриум мора да се прекине и да се превземат соодветни мерки.

Регистрирано е дека високите серумски концентрации на колестиметат натриум кои се јавуваат како последица на предозирање или неприлагодување (редукција) на дозата кај пациентите со ренално оштетување може да доведат до појава на неуротоксични ефекти како фацијална парестезија, мускулна слабост, вертиго, заплеткан говор, вазомоторна нестабилност, визуелни нарушувања, конфузија, психоза и апнеа.

Во случај на појава на периорална парестезија и парестезии во екстремитетите пациентот треба да се следи бидејќи ова може да се знаци на предозирање со лекот (видете дел 4.9).

Познато е дека колестиметат натриум го редуцира пресинаптичкото ослободување на ацетилхолин на ниво на невромиускулната плоча; заради тоа, кај пациентите со миастенија гравис лекот треба да се применува со огромна претпазливост и само доколку е апсолутно неопходно.

Пријавена е појава на респираторен застој по интрамускулна апликација на колестиметат натриум. Нарушената ренална функција го зголемува ризикот од појава на апнеа и невромускулна блокада по администрација на колестиметат натриум..

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

При употреба на скоро сите антимикробни 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 колестиметат натриум се јавила дијареа. Во ваков случај, третманот со колестиметат 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.

По интравенска апликација колестиметат натриум не преминува во значајна количина низ хемато-енцефалната бариера. Не се изведени детални клинички студии и достапни се податоци само од изолирани случаи кои ја подржуваат интратекалната и интравентрикуларната примена на колестиметат натриум во третман на менингитис; податоците за дозирање на лекот се многу ограничени. Најчесто регистрирано несакано дејство при апликација на CMS било асептичен менингитис (видете дел 4.8).

При инхалација на антибиотици може да се јави бронхоспазам. За превенција или третман на оваа состојба може да се употребат соодветни бета-агонисти. Ако бронхоспазамот представува причина за загриженост терапијата треба да се прекине.

Една вијала од медицинскиот производ содржи помалку од 1 mmol (23 mg) натриум и е "sodium free".



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Потребно е да се превземат посебни мерки на претпазливост при истовремена употреба на интравенски колестиметат натриум и други медицински производи со потенцијален невро-и/или нефро-токсичен ефект.

Заради ограниченото искуство и ризикот од кумулативна токсичност, претпазливост е потребна и при истовремена примена со други фармацевтски форми на колестиметат натриум.

Не се изведени *in vivo* студии за интеракции и не разјаснет механизмот на конверзија на колестиметат натриум до активната супстанција колестин.

Исто така, не е познат механизмот на клиренс на колестин, вклучително реналната елиминација. Во *in vitro* студиите изведени врз хумани хепатоцити, колестиметат натриум или колестин не ја индуцирале активноста на ниту еден од испитаните ензими на цитохром P 450 (CYP): CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 and 3A4/5.

Потенцијалниот ризик од интеракции меѓу лековите треба да се земе во предвид при ко-администрација на COLISTIN ALVOGEN со лекови кои се познати инхибитори или индуктори на ензимите кои учествуваат во метаболизмот на лекот или со лекови кои се познати супстрати за носачите на лекови во бубрежите.

Колестин делува врз ослободувањето на ацетилхолин; заради тоа при истовремена употреба на не-деполяризирачки миорелаксанти кај пациентите кои се на терапија со колестиметат натриум потребно е да се превземат мерки на претпазливост бидејќи може да е пролонгиран ефектот на мускулниот релаксант (видете дел 4.4).

Кај пациентите со миастениа гравис потребна е посебна претпазливост при конкомитантна терапија со колестиметат натриум и макролидни антибиотици како норфлоксацин и ципрофлоксацин (видете дел 4.4).

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

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

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Бременост

Нема соодветни податоци од употребата на колестиметат натриум кај бремени жени. Студиите со апликација на единечна доза кај луѓе покажале дека колестиметат натриум 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 колестиметат натриум врз репродукцијата и развојот (видете дел 5.3). Колестиметат натриум може да се употребува за време на бременост само доколку користа за мајката го надминува потенцијалниот ризик за плодот.

Доене

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

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со работни машини

За време на парентералната терапија со COLISTIN ALVOGEN може да се јави невротоксичност со појава на вртоглавица, збунетост или визуелни нарушувања. Доколку се јават некои од овие ефекти, пациентите треба да се предупредат да не возат ниту да управуваат со машини.



4.8 Несакани реакции

Системска терапија

Ризикот од појава на несакани ефекти е асоциран со возраста, реналната функција и клиничката состојба на пациентот.

Пријавена е неуротоксичност и тоа при предозирање со лекот, при пропуст во редукција на дозата кај пациенти со ренално нарушување или при конкомитантна употреба на други неуротоксични лекови. Симптомите може да се намалат со редукција на дозата а вклучуваат апнеа, транзитрно нарушување на сензибилитетот (како фацијална парестезија и вертиго) и ретко, вазомоторна нестабилност, заплеткан говор, визуелни нарушувања, конфузија или психоза.

Пријавено е нарушување на реналната функција и тоа 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

Кај пациентите со цистична фиброза (ЦФ) кои го примаат лекот во препорачаните дози ретко се јавуваат нефротоксични ефекти (<1%). Знаци на нефротоксичност се регистрирани кај околу 20% од тешките хоспитализирани пациенти кои немаат ЦФ.

Знаци на невротоксичност биле регистрирани кај до 27% од пациентите со цистична фиброза. Овие несакани ефекти обично биле со слаб интензитет и се повлекле за време на терапијата или набрзо по прекин на третманот.

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

Може да се јави локална иритација на местото на инјактирање.

Инхалациона терапија

Инхалационата терапија со колистиметат натриум може да доведе до појава на кашлање и бронхоспазам.

Пријавена е и болка во грлото или устата која може да се должи на иинфекција со *Candida albicans* или пречувствителност на лекот; како знак на преосетливост може да се јави и кожен исип и во тој случај терапијата треба да се прекине.

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 можен респираторен застој. Предозирањето исто така може да доведе до појава на акутно 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, останати антибиотици
АТЦ код: J01XB01



Механизам на дејство

Колистиметат натриум е цикличен полипептиден антибиотик кој се добива од припаѓа на групата полимиксини. Полимиксините делуваат така што ја оштетуваат клеточната мембрана што резултира со физиолошки ефекти како 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 колистин (полимиксин Е) 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.

Фармакокинетски/Фармакодинамски однос (PK/PD)

Пријавено е дека полимиксините имаат концентрационо-зависен бактерициден ефект врз осетливите бактерии. Се смета дека вредностите за fAUC/ MIC соодветствуваат со клиничката ефикасност.

Гранични вредности според EUCAST

	Осетлив (S)	Резистентен (R) ^a
Acinetobacter	S≤2	R>2 mg/L
Enterobacteriaceae	S≤2	R>2 mg/L
Pseudomonas spp	S≤4	R>4 mg/L

^a Граничните вредности се однесуваат на дози од 2-3 MIU x 3. Може да е потребна апликација на ударна доза од (9 MIU).

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 baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Бактерии кај кои може да се развие стекната резистенција

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (поранешен *Alcaligenes xylosoxidans*)

Бактерии со вродена резистенција

Burkholderia cepacia и сродните специеси.

Proteus spp

Providencia spp

Serratia spp



5.2 Фармакокинетски карактеристики

Ресорпција

Достапни се ограничени податоци за фармакокинетиката на колистиметат натриум (CMS) и колистин. Постојат индикации дека фармакокинетските особини кај критично болните пациенти се разликуваат од истите кај пациентите со подобра физичка состојба и од оние кај здрави доброволци. Следните податоци се добиени од студии со примена на HPLC за одредување на концентрациите на CMS/колистин во плазмата.

По инфузија на колистиметат натриум, инактивниот про-лек се конвертира во активен колистин. Докажано е дека по апликација на колистиметат натриум кај критично болни пациенти максималните плазматски концентрации на колистин се достигнуваат со одложување до 7 часа. Кај нормални пациенти лекот не се ресорбира во доволна количина од гастроинтестиналниот систем.

При апликација со небулизатор регистрирана е варијабилна ресорпција на колистиметат натриум во зависност од големината на честичките од аеросолот, типот на небулизаторот и состојбата на белите дробови. Во студиите спроведени кај здрави доброволци и пациенти со различни инфекции биле регистрирани серумски концентрации од нула до потенцијално терапевтски вредности (≥ 4 mg/L). Заради тоа при инхалациона терапија секогаш треба да се земе во предвид можноста за системска ресорпција на лекот.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција на колистин кај здрави субјети е низок и соодветствува на екстрацелуларната течност (ECF). Волуменот на дистрибуција е релативно зголемен кај критично болните пациенти. Врзувањето за плазматските протеини е умерено и опаѓа со зголемување на концентрацијата на лекот. Во отсуство на менингеална инфламација, пенетрацијата во цереброспиналната течност е минимална, но се зголемува при воспалување на менингите.

При апликација на клинички релевантни дози и CMS и колистин имаат линеарна фармакокинетика.

Елиминација

Кај здрави субјети проценето е дека околу 30% од колистиметат натриум се конвертира во колистин; клиренсот е зависен од креатининскиот клиренс и со датеорација на реналната функција се зголемува процентот на конвертиран CMS. Кај пациентите со тешко нарушена ренална функција (клиренс на креатинин < 30 ml/мин), степенот на конверзија на CMS се движи од 60 - 70%. CMS воглавно се елиминира преку бубрезите со големруларна филтрација. Кај здрави субјекти околу 60% -70% од CMS се елиминира во непроменета форма преку урината во период од 24 часа.

Не е целосно разјаснета елиминацијата на активниот колистин. Колистин подлежи на интензивна ренална тубуларна реасорпција и може да се елиминира или преку не-ренален пат или да подлежи на ренален метаболизам со потенцијален ризик од акумулација во бубрезите. Клиренсот на креатинин се намалува при оштетување на бубрезите, што е најверојатно последица на зголемената конверзија на CMS.

Кај здрави субјекти и пациенти со цистична фиброза полу-животот на колистин е околу 3h и 4h, соодветно, а тоталниот клиренс изнесува околу 3L/h. Кај критично болните пациенти забележан е продолжен полу-живот на елиминација до околу 9-18h.

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 vitro* 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 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 еципиенси

Не е применливо.

6.2 Инкомпатибилност

Колистиметат натриум не треба да се меша со други раствори за инфузија, инјекција или инхалација.

6.3 Рок на траење

Пред првото отварање на вијалата: 2 години.

Реконституран раствор:

Хидролизата на колистиметат натриум сигнификантно се зголемува при реконституција и дилуција под неговата критична мицеларна концентрација од околу 80,000 IU/ml. Растворите кои се со концентрација пониска од 80,000 IU/ml треба веднаш да се употребат.

Хемиската и физичката стабилност на растворите за болус инјекција или инхалација со концентрација од $\geq 80,000$ IU/ml по реконституција од оригиналната вијала е докажана до 24 часа, на температура од 2°C до 8°C

Од микробиолошки причини, лекот треба веднаш да се употреби, освен ако методот на отварање/реконституција/чување на растворот го ислучува ризикот од микробиолошка контаминација. Пациентите кои сами земаат антибиотици преку инхалација треба да се советуваат да го употребат растворот веднаш по подготовката.

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 разредувањето не е извршено во контролирани и валидни асептични услови.

Рстворот за инфузија кој е разреден под оригиналниот волумен на вијалата и/или има концентрација од $< 80,000$ IU/mL треба веднаш да се употреби.

Растворот за интратекална и интравенска апликација, треба да се употреби веднаш по реконституцијата.

6.4 Начин на чување

Лекот да се чува на места недостапни за деца!

Да се чува на температура до 25°C.

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 пакувања со 1 или 10 вијали.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при ракување и отстранување на лекот

За болус инјекција

Растворите ја содржината од вијалата во не повеќе од 10 ml 0.9% раствор на натриум хлорид или во вода за инјекции.

За инфузија:

Содржината од реконституираната вијала може да се разреди, обично со 50 ml 0.9% раствор на натриум хлорид.



При интратекална и интравентрикуларна администрација, волуменот кој се аплицира не смее да надминува 1 ml (концентрација по реконституција 125,000 IU/ml).

Инхалациона терапија

Растворете ја содржината од вијалата или со вода за инјекции за да добиете хипотоничен раствор или во мешавина од вода за инјекции со 0.9% натриум хлорид (однос 50:50) за да добиете изотоничен раствор или во 0.9% раствор на натриум хлорид за да добиете хипертоничен раствор.

Треба да се почитуваат инструкциите на производителот за употреба на небулизаторот во однос на волуменот за реконституција кој обично не треба да е повеќе од 4 ml.

Вентилација на небулизаторот може да се прави во отворен простор или со примена на соодветен филтер.

Небулизацијата треба да се изведува во добро вентилирана просторија.

За време на разредувањето нежно клатете за да избегнете создавање на пена.

По реконституција растворот треба да е бистар.

Растворот е наменет за единечна употреба и неупотребената количина од лекот треба да се отстрани согласно локалните прописи.

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

АЛВОГЕН ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Гевелија

Ул.Борис Кидрич бб

1480 Гевгелија

Република Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

10.2018 година

