

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Colistin Alvogen[®], 1000000 i.j., prašak za rastvor za raspršivanje

INN: kolistimetat-natrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Colistin Alvogen, 1000000 i.j.: Jedna bočica sadrži 1000000 i.j. kolistimetat-natrijuma.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po bočici, odnosno „slobodnog natrijuma”.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za raspršivanje.

Colistin Alvogen, 1000000 i.j.: Beo do skoro beo prašak u bezbojnim bočicama sa crvenim ”flip-off” poklopcem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Colistin Alvogen primenjen inhalacijom je indikovano za lečenje hronične plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod odraslih pacijenata i dece sa cističnom fibrozom (videti odeljak 5.1).

Prilikom određivanja terapije treba uzeti u obzir zvanične preporuke za racionalno korišćenje antibakterijskih lekova.

4.2. Doziranje i način primene

Preporučuje se da kolistimetat-natrijum prvi put treba primeniti pod nadzorom lekara koji ima odgovarajuće iskustvo u primeni ovog leka.

Doziranje

Doza se određuje na osnovu ozbiljnosti stanja i kliničkog odgovora.

Preporučeni raspon doziranja:

Primena putem inhalacije

Odrasli, adolescenti i deca ≥ 2 godine

1-2 miliona internacionalnih jedinica (i.j.) dva do tri puta dnevno (maksimalno 6 miliona i.j. dnevno)

Deca < 2 godine

0,5-1 milion i.j. dva puta dnevno (maksimalno 2 miliona i.j. dnevno)

Potrebno je pridržavati se relevantnih kliničkih smernica o terapijskim režimima, uključujući trajanje terapije, periodičnost i istovremenu primenu drugih antibakterijskih lekova.

Stariji pacijenti

Smatra se da nije neophodno podešavanje doze.

Oštećenje funkcije bubrega

Smatra se da nije neophodno podešavanje doze, ali se svakako savetuje oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Smatra se da nije neophodno podešavanje doze.

Način primene

Za inhalacionu primenu.

Kolistimetat-natrijum u vodenom rastvoru hidrolizuje u aktivnu supstancu kolistin. Rekonstituisani rastvor treba da bude bistar.

Za posebne mere opreza pri odlaganju i rukovanju rekonstituisanim rastvorima, videti odeljak 6.6.

U slučaju istovremene primene drugih terapija, potrebno ih je sprovoditi redosledom preporučenim od strane lekara.

Tabela za konverziju doze:

U Europskoj uniji doza kolistimetat-natrijuma (CMS) se mora propisivati i primenjivati isključivo u internacionalnim jedinicama (i.j.). Na pakovanju leka navodi se broj i.j. po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze, dešavale su se zabune i medicinske greške. U SAD-u i drugim delovima sveta, doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA).

Sledeća tabela za konverziju služi samo za informaciju, pa se navedene vrednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

Tabela konverzije kolistimetat-natrijuma (CMS)

Jačina		≈ masa kolistimetat-natrijuma (mg)*
i.j.	≈ 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

* Nominalna jačina aktivne supstance = 12 500 i.j./mg

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na kolistimetat-natrijum (kolistin) ili na polimiksin B.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Bronhospazam

Prilikom inhalacije antibiotika može doći do bronhospazma. Ovo se može sprečiti ili lečiti sa odgovarajućom primenom beta2-agonista. Ako bronhospazam postane problematičan, potrebno je prekinuti lečenje.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba biti oprezan kod istovremene primene sa drugim formulacijama kolistimetat-natrijuma jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija *in vivo*. Mehanizam konverzije kolistimetat-natrijuma u aktivnu supstancu kolistin nije okarakterisan. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, takođe je nepoznat. Ni kolistimetat-natrijuma ni kolistin u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nisu indukovali aktivnost nijednog ispitanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se lek Colistin Alvogen primenjuje istovremeno sa drugim lekovima za koje se zna da inhibišu ili indukuju enzime koji metabolišu lekove ili lekovima koji su poznati supstrati mehanizma bubrežnih nosača, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije između tih lekova.

Zbog dejstva kolistimetat-natrijuma na otpuštanje acetilholina, nedepolarizujući mišićni relaksansi se moraju primenjivati uz veliki oprez kod pacijenata koji primaju Colistin Alvogen, jer bi njihovi efekti mogli da budu produženi (videti odeljak 4.4).

Kod istovremene primene kolistimetat-natrijuma sa makrolidima kao što su azitromicin i klaritromicin ili sa fluorohinolonom kao što su norfloksacin i ciprofloksacin, potreban je oprez kod pacijenata sa miastenijom gravis (videti odeljak 4.4).

Treba izbegavati istovremenu primenu kolistimetat-natrijuma sa drugim lekovima koji imaju neurotoksični i/ili nefrotoksični potencijal. Ovo uključuje aminoglikozidne antibiotike kao što su gentamicin, amikacin, netilmicin i tobramicin. Povećan je rizik od nefrotoksičnosti kod istovremene primene sa cefalosporinima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje adekvatni podaci o primeni kolistimetat-natrijuma tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na teratogeni potencijal. Međutim, postoje dokazi da kolistimetat-natrijum prolazi placentu pa postoji rizik od fetalne toksičnosti ako se lek primenjuje tokom trudnoće. Colistin Alvogen treba primenjivati u trudnoći samo ako korist za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Kolistimetat-natrijum se izlučuje u majčino mleko. Dojenje se ne preporučuje tokom terapije ovim lekom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Tokom terapije lekom Colistin Alvogen mogu se javiti simptomi neurotoksičnosti leka kao što su vrtoglavica, konfuzija i poremećaj vida. Pacijente treba upozoriti da ne upravljaju vozilima i da ne rukuju mašinama ukoliko se ovi simptomi pojave.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešća neželjena dejstva nakon inhalacije kolistimetat-natrijuma su kašljanje i bronhospazam.

Zabeleženi su grlobolja i bol u ustima, koji mogu biti povezani s infekcijom *Candida albicans* ili preosetljivost. Kožni osip takođe može ukazati na preosetljivost, a ako se pojavi, treba prekinuti lečenje.

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Predoziranje može uzrokovati neuromuskularnu blokadu koja može dovesti do apneje, mišićne slabosti, i mogućeg respiratornog aresta. Predoziranje može takođe uzrokovati akutnu bubrežnu insuficijenciju, za koju je karakteristično smanjeno lučenje urina i povećanje koncentracije BUN-a i kreatinina u serumu.

Ne postoji specifični antidot. Predoziranje se tretira suportivnom terapijom. Može se probati sa merama koje povećavaju stepen eliminacije kolistimetat-natrijuma kao što su indukovanje osmotske diureze manitolom, peritonealna dijaliza ili produžena hemodijaliza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu; polimiksini.

ATC šifra: J01XB01

Mehanizam dejstva

Kolistin je ciklični polipeptidni antibiotik koji pripada grupi polimiksina. Polimiksinski antibiotici deluju tako što oštećuju ćelijske membrane, a rezultati tog fiziološkog efekta su smrtonosni za bakteriju. Polimiksini su selektivni za aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu spoljašnju membranu.

Rezistencija

Rezistencija bakterija se karakteriše modifikacijom fosfatne grupe na lipopolisaharidu koji se supstituiše sa etanolaminom ili aminoarabinozom. Prirodno rezistentne Gram-negativne bakterije kao što su *Proteus mirabilis* i *Burkholderia cepacia* pokazuju kompletnu supstituciju njihovog lipidnog fosfata sa etanolaminom ili aminoarabinozom.

Može se očekivati unakrsna rezistencija između kolistina (polimiksin E) i polimiksina B. S obzirom na to da je mehanizam dejstva polimiksina drugačiji od ostalih antibiotika, rezistencija na kolistin i polimiksin gore navedenim mehanizmom se ne očekuje kao rezultat rezistencije na druge klase antibiotika.

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Prijavljeno je da polimiksini imaju od koncentracije zavisian baktericidni efekat na osetljive bakterije. Smatra se da je fPIK/MIK u korelaciji sa kliničkom efikasnošću.

Granične vrednosti prema EUCAST-u

	Osetljiv (S)	Rezistentan (R) a
<i>Acinetobacter</i>	S \leq 2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriacee</i>	S \leq 2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S \leq 4	R>4 mg/L

a Granične vrednosti se odnose na dozu od 2-3 MIU x 3. Može biti potrebna udarna doza (9 MIU).

Osetljivost

Prevalenca stečene rezistencije može varirati geografski i tokom vremena za izabranu vrstu i poželjne su lokalne informacije o rezistenciji, naročito kada je u pitanju lečenje teških infekcija. Po potrebi, tražiti mišljenje stručnjaka kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da je efikasnost primene agensa kod nekih tipova infekcija pod znakom pitanja.

Uobičajeno osetljive vrste
<i>Acinetobacter species</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (ranije <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inherentno rezistentni organizmi
<i>Burkholderia cepacia</i> i slične vrste <i>Proteus spp</i> <i>Providencia spp</i> <i>Serratia spp</i>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Informacije o farmakokinetici kolistimetat-natrijuma i kolistina su ograničene. Postoje naznake da se farmakokinetika kod kritičnih pacijenata razlikuje od one kod pacijenata sa manje teškim fiziološkim poremećajima kao i one kod zdravih dobrovoljaca. Sledeći podaci se zasnivaju na ispitivanjima u kojima su se koncentracije kolistimetat-natrijuma/kolistina u plazmi određivale HPCL metodom (engl. *high performance liquid chromatography*).

Nakon infuzije kolistimetat-natrijuma neaktivan oblik se pretvara u aktivan kolistin. Pokazalo se da se maksimalne koncentracije kolistina u plazmi mogu dostići i do 7 sati nakon primene kolistimetat-natrijuma kod kritičnih pacijenata.

Kod zdravih osoba nema resorpcije iz gastrointestinalnog trakta.

Kada se primenjuje nebulizacijom, uočena je promenljiva resorpcija koja može zavisiti od veličine čestica aerosola, sastava za raspršivanje i stanja pluća. Ispitivanje na zdravim dobrovoljcima i kod pacijenata sa različitim infekcijama su pokazale nivo seruma od nula do potencijalno terapijskih koncentracija od 4 mg/L ili više. Zbog toga treba uvek imati na umu mogućnost sistemske resorpcije kod lečenja pacijenata inhalacijom.

Distribucija

Volumen distribucije kolistina kod zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara ekstracelularnoj tečnosti. Volumen distribucije značajno je povećan kod kritičnih pacijenata. Vezivanje za proteine je umereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema zapaljenja moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tečnost je minimalna, ali se u slučaju zapaljenja moždanih ovojnica povećava.

Kolistimetat-natrijum i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

Eliminacija

Procenjuje se da se kod zdravih ispitanika približno 30% kolistimetat-natrijuma konvertuje u kolistin; njegov klirens zavisi od klirensa kreatinina, a kako se funkcija bubrega smanjuje, veći deo kolistimetat-natrijuma se konvertuje u kolistin. Kod pacijenata sa vrlo slabom funkcijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) obim konverzije može dostići čak 60 do 70%. Kolistimetat-natrijum se pretežno eliminiše preko bubrega glomerularnom filtracijom. Kod zdravih ispitanika, 60% do 70% kolistimetat-natrijuma se izlučuje urinom u neizmenjenom obliku tokom 24 sata.

Eliminacija aktivnog kolistina nije u potpunosti okarakterisana. Kolistin se u velikoj meri reapsorbuje u bubrežnim tubulima pa se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrežima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja funkcije bubrega, što može biti posledica povećane konverzije kolistimetat-natrijuma.

Prijavljeno je da poluvreme eliminacije kolistina kod zdravih ispitanika iznosi približno 3 sata, a kod pacijenata sa cističnom fibrozom približno 4 sata, uz ukupan klirens od približno 3 L/sat. Prijavljeno je i da se kod kritičnih pacijenata poluvreme eliminacije produžava na približno 9-18 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Podaci o potencijalnoj genotoksičnosti su ograničeni, a podaci o karcinogenosti kolistimetat-natrijuma nisu poznati.

Pokazano je da kolistimetat-natrijum indukuje hromozomske aberacije kod humanih limfocita, in vitro. Ovo dejstvo može biti povezano sa smanjenjem mitotičkog indeksa, što je takođe primećeno.

Studije reproduktivne toksičnosti na pacovima i miševima ne ukazuju na teratogene osobine. Međutim kolistimetat-natrijum koji je davan zečevima intramuskularno tokom organogeneze u dozi od 4,15 i 9,3 mg/kg rezultirao je talipes varus-om (deformacije stopala fetusa) kod 2,6 odnosno 2,9% fetusa. Ove doze iznose 0,5 i 1,2 puta maksimalne dnevne doze kod ljudi. Uz to, povećana resorpcija se javila na 9,3 mg/kg.

Nema drugih pretkliničkih bezbedonosnih podataka od značaja koji bi bili dodatak bezbedonosnim podacima dobijenim od pacijenata koji su bili izloženi kolistimetat-natrijumu i koji već nisu uključeni u druge delove ovog SmPC-a.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

azot, sterilni

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

Pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rekonstituisani rastvor za raspršivanje:

Hemijska i fizička stabilnost pripremljenog rastvora je potvrđena za 24 sata na 2-8°C. S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi,

vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 - 8°C, osim ako se rastvaranje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Za uslove čuvanja leka nakon rekonstitucije videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bezbojna, providna bočica (10 mL) od stakla (tip I) zatvorena silikonizovanim hlorbutil gumenim čepom, sive boje (20 mm) i Al prstenom sa crvenim poklopcem od polipropilena (*flip-off*).

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Rekonstituišite sadržaj bočice ili s vodom za injekcije da bi dobili hipotoničan rastvor ili s mešavinom vode za injekcije i 0,9%-tnog rastvora natrijum-hlorida u odnosu 50:50 da bi dobili izotoničan rastvor ili s 0,9%-tnim rastvorom natrijum-hlorida da bi dobili hipertoničan rastvor. Volumen rekonstitucije trebao bi biti u skladu s uputstvima za korišćenje nebulizatora, i obično ne prelazi 4 mL.

Sadržaj nebulizatora može se ventilirati u prostor ili se može postaviti filter. Nebulizaciju treba sprovoditi u dobro provetrenoj prostoriji. Tokom rekonstitucije, nežno vrtite kako biste izbegli penjenje. Nakon rekonstitucije, rastvor treba biti bistar. Rastvori su samo za jednokratnu upotrebu i sav neiskorišćeni rastvor treba baciti.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.,
Pašnjačka bb, Barice, Plandište

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03516-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Colistin Alvogen; 1000000 i.j.; prašak za rastvor za raspršivanje; bočica, 10 x 1000000 i.j.: 09.10.2020

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2020.