

UPUTSTVO ZA LEK

Colistin Alvogen[®], 2000000 i.j., prašak za rastvor za injekciju/infuziju,

kolistimetat-natrijum

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Colistin Alvogen i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Colistin Alvogen
3. Kako se primenjuje lek Colistin Alvogen
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Colistin Alvogen
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Colistin Alvogen i čemu je namenjen

Lek Colistin Alvogen kao aktivnu supstancu sadrži kolistimetat-natrijum. Lek Colistin Alvogen je antibiotik. Pripada grupi antibiotika koji se zovu polimiksini.

Lek Colistin Alvogen se daje injekcijom, za lečenje nekih vrsta ozbiljnih infekcija koje uzrokuju određene bakterije. Lek Colistin Alvogen se primenjuje kada drugi antibiotici nisu odgovarajući.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Colistin Alvogen

Lek Colistin Alvogen ne smete primati:

- ako ste preosetljivi (alergični) na kolistimetat-natrijum, kolistin ili na druge polimiksine.

Upozorenja i mere opreza

Pre nego što uzmete lek, kažite svom lekaru ili farmaceutu ukoliko:

- imate ili ste imali probleme sa bubrezima
- bolujete od mijastenije gravis
- bolujete od porfirije
- bolujete od astme

Potreban je poseban oprez kod primene leka Colistin Alvogen kod prevremeno rođenih beba i novorođenčadi jer im bubrezi nisu potpuno razvijeni.

Drugi lekovi i lek Colistin Alvogen

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ako uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Ukoliko uzimate bilo koji od sledećih lekova, možda nećete moći da uzimate lek Colistin Alvogen. Ponekad se mora prekinuti uzimanje drugih lekova (samo izvesno vreme) ili ćete možda dobijati nižu dozu leka Colistin Alvogen ili će lekari pratiti Vaše stanje dok budete uzimali lek Colistin Alvogen. U nekim slučajevima, nivo leka Colistin Alvogen u Vašoj krvi će biti meren s vremena na vreme, da bi Vaš lekar bio siguran da dobijate pravu dozu.

- Ukoliko uzimate druge antibiotike koji se zovu aminoglikozidi (koji uključuju gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin) i cefalosporine koji mogu uticati na bubrežnu funkciju. Uzimanje leka Colistin Alvogen istovremeno sa ovim lekovima može povećati rizik od pojave oštećenja bubrega (videti odeljak 4).
- Ukoliko uzimate druge antibiotike koji se zovu aminoglikozidi (koji uključuju gentamicin, tobramicin, amikacin i netilmicin) koji mogu uticati na nervni sistem. Uzimanje ovih lekova istovremeno sa lekom Colistin Alvogen može povećati rizik od pojave neželjenih dejstava u ušima i drugim delovima nervnog sistema (videti odeljak 4).
- Ukoliko uzimate lekove koji se zovu mišićni relaksansi i koji se često koriste tokom opšte anestezije. Lek Colistin Alvogen može da poveća dejstvo ovih lekova. Ukoliko ćete imati operaciju pod opštom anestezijom, treba da obavestite Vašeg anesteziologa da primete lek Colistin Alvogen.

Ukoliko bolujete od mijastenije gravis a uz to uzimate druge antibiotike koji se zovu makrolidi (kao što su azitromicin, klaritromicin ili eritromicin) ili antibiotike koji se zovu fluorohinoloni (kao što su ofloksacin, norfloksacin i ciprofloksacin), uzimanje leka Colistin Alvogen dodatno povećava rizik od pojave mišićne slabosti i otežanog disanja.

Istovremena primena leka Colistin Alvogen infuzijom i inhalacijom može povećati rizik od pojave neželjenih efekata.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije poznato da li lek Colistin Alvogen uzrokuje neželjene efekte kod nerođene dece, ali kao i svi drugi lekovi, daje se trudnicama samo ako je to neophodno. Ukoliko ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, pitajte svog lekara za savet pre uzimanja ovog leka.

Dojenje

Male količine ovog leka se izlučuju u majčino mleko. Ukoliko ne možete da prekinete dojenje dok uzimate lek Colistin Alvogen, morate pažljivo pratiti Vašu bebu na bilo koji znak bolesti ili da kažete svom lekaru ukoliko primetite da nešto nije u redu.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Colistin Alvogen može imati neželjena dejstva kao što su vrtoglavica, konfuzija ili problemi sa vidom. Ukoliko se ona pojave, ne treba da vozite ili upravljate mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka Colistin Alvogen

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po bočici, odnosno praktično ne sadrži natrijum.

3. Kako se primenjuje lek Colistin Alvogen

U zavisnosti od razloga za primenu ovog leka (videti odeljak 1), lek Colistin Alvogen se može primeniti kao brza injekcija (tokom 5 minuta kroz specijalnu cevčicu u Vašu venu) ili kao spora infuzija (infuzija tokom 30– 60 minuta) u Vašu venu. Lek Colistin Alvogen se može primeniti kao injekcija u srce ili kičmu.

Lek Colistin Alvogen će Vam dati Vaš lekar u obliku infuzije u venu tokom 30 – 60 minuta.

Uobičajena dnevna doza kod odraslih iznosi 9 miliona internacionalnih jedinica (i.j.), podeljenih u dve ili tri doze.

Ako ste jako bolesni, dobićete veću dozu od 9 miliona internacionalnih jedinica (i.j.), jednom na početku lečenja.

U nekim slučajevima lekar može odlučiti da primeni veću dnevnu dozu, do najviše 12 miliona internacionalnih jedinica (i.j.).

Uobičajena dnevna doza kod dece telesne mase do 40kg iznosi 75 000 do 150 000 internacionalnih jedinica (i.j.) po kilogramu telesne mase, podeljena u 3 doze.

Više doze se ponekad primenjuju kod pacijenata sa cističnom fibrozom.

Deca i odrasli koji imaju probleme sa bubrezima, uključujući one na dijalizi, obično primaju niže doze. Vaš lekar će nadgledati Vašu bubrežnu funkciju tokom lečenja lekom Colistin Alvogen.

Način primene

Lek Colistin Alvogen se daje kao injekcija/infuzija uglavnom u bolnicama.

Trajanje lečenja

Vaš lekar će odlučiti o dužini trajanja Vašeg lečenja u zavisnosti od težine infekcije. Prilikom lečenja bakterijskih infekcija važno je da ispoštuje trajanje lečenja da bi se sprečilo pogoršanje postojeće infekcije.

Ako ste uzeli više leka Colistin Alvogen nego što je trebalo

Lek Colistin Alvogen će Vam dati lekar ili medicinska sestra u bolnici i malo je verovatno da ćete dobiti

neodgovarajuću dozu leka. Ukoliko se slučajno primeni prevelika doza leka Colistin Alvogen, neželjena dejstva mogu biti ozbiljna i mogu uključivati problem sa bubrezima, slabost mišića ili teškoće pri disanju (čak i prestanak disanja).

Ukoliko Vam lekar ili medicinska sestra daju lek u bolnici i mislite da ste propustili dozu ili da Vam je data prevelika doza leka Colistin Alvogen, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Ako naglo prestanete da uzimate lek Colistin Alvogen

Vaš lekar će odlučiti o dužini trajanja terapije. Ukoliko imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Alergijske reakcije

Moguća je pojava alergijskih reakcija nakon primene leka Colistin Alvogen. Ozbiljne alergijske reakcije se mogu javiti čak i nakon prve uzete doze leka i mogu uključivati veoma brzu pojavu osipa, oticanja lica, jezika i vrata, nemogućnost disanja usled sužavanja vazdušnih puteva i gubitak svesti.

Ukoliko se kod vas jave znaci alergijske reakcije, odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.

Manje ozbiljne alergijske reakcije uključuju osip na koži koji se javlja u kasnijem toku lečenja.

Neželjena dejstva koja utiču na nervni sistem se najčešće javljaju kada je doza leka Colistin Alvogen previsoka, kod ljudi koji imaju probleme sa bubrezima ili kod onih pacijenata koji istovremeno uzimaju miorelaksanse ili druge lekove sa sličnim dejstvom na nerve.

Najozbiljnije neželjeno dejstvo koje utiče na nervni sistem a povezano je sa primenom leka Colistin Alvogen je nemogućnost disanja usled paralize grudnih mišića.

Ukoliko se kod Vas jave teškoće pri disanju odmah potražite hitnu medicinsku pomoć.

Ostala moguća neželjena dejstva uključuju trnjenje ili mravinjanje (naročito na licu), vrtoglavicu i gubitak ravnoteže, nagle promene krvnog pritiska ili krvotoka (uključujući bledilo ili crvenilo lica), nerazgovetan govor, probleme sa vidom, konfuziju ili mentalne probleme (uključujući gubitak osećaja realnosti). Moguće su i reakcije na mestu primene injekcije, kao što je iritacija.

Takođe se mogu javiti problemi sa bubrezima. Oni se najčešće javljaju kod pacijenata koji već imaju bolesne bubrege ili kojima je lek Colistin Alvogen davan istovremeno sa drugim lekovima koji imaju neželjena dejstva vezana za bubrege ili kojima je davana previsoka doza. Ovi problemi nestaju ukoliko se prestane sa davanjem leka ili doza leka Colistin Alvogen smanji.

Ako se kod Vas javi bilo koje neželjeno dejstvo, ili ako primetite neka neželjena dejstva koja nisu pomenuta u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite 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
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Colistin Alvogen

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Colistin Alvogen posle isteka roka upotrebe naznačenog na kartonskoj kutiji i bočici nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvanje

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije:

Lek je nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije i 0,9% rastvorom natrijum-hlorida u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24 h, na temperaturi od 2-8°C.

Lek Colistin Alvogen treba upotrebiti odmah, nakon rastvaranja.

Sa mikrobiloške tačke gledišta, rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja rastvora pre upotrebe su odgovornost korisnika. To obično ne bi trebalo da bude duže od 24 časa čuvano na 2-8°C, osim ako lek nije rekonstituisan i rastvoren pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Colistin Alvogen

Lek sadrži samo aktivnu supstancu kolistimetat-natrijum.

Svaka bočica sadrži 2000000 i.j. kolistimetat-natrijuma

Kako izgleda lek Colistin Alvogen i sadržaj pakovanja

Colistin Alvogen je prašak za rastvor za injekciju/infuziju u bočici.
Sterilan, liofilizovan, beli prašak.

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bezbojna staklena bočica zapremine 10mL sa svetlo ljubičastim „flip-off” zatvaračem.

Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

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

Proizvođač

XELLIA PHARMACEUTICALS APS, Dalslandsgade 11, Kopenhagen, Danska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Oktober 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03553-16-001 od 13.10.2017.

<----->
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Colistin Alvogen je indikovano kod odraslih i dece, uključujući novorođenčad, za terapiju ozbiljnih infekcija uzrokovanih gram-negativnim bakterijama, kod pacijenata sa ograničenim mogućnostima lečenja (videti odeljke Doziranje i način primene, Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka, Neželjena dejstva i odeljak 5.1. Sažetka karakteristika leka).

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

Doziranje i način primene

Prilikom određivanja doze i trajanja lečenja, potrebno je uzeti u obzir težinu infekcije i klinički odgovor. Potrebno je pridržavati se smernica za lečenja.

Doza se izražava u internacionalnim jedinicama (IU) kolistimetat-natrijuma (CMS).

Na kraju ovoga dela nalazi se i tablica za konverziju doze CMS-a izražene u IU u mg CMS-a, kao i u mg aktivnosti kolistinske baze (engl. *colistin base activity*, CBA).

Doziranje

Sledeće preporuke za doziranje su rađene na osnovu ograničenih populacijskih farmakokinetičkih podataka prikupljenih kod kritično obolelih pacijenata (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka):

Odrasli i adolescenti

Doza održavanja od 9 miliona i.j./dan podeljena na 2-3 odvojene doze.

Kod kritično obolelih pacijenata potrebno je primeniti udarnu dozu od 9 miliona i.j..

Nije ustanovljen najprikladniji vremenski interval do prve doze održavanja.

Modeliranje pokazuje da bi u nekim slučajevima pacijentima sa dobrom bubrežnom funkcijom mogle biti potrebne udarna doza i doza održavanja i do 12 miliona i.j. Međutim, kliničko iskustvo sa primenom takvih doza je vrlo ograničeno i bezbednost nije ustanovljena.

Udarna doza se odnosi na pacijente sa normalnom i smanjenom bubrežnom funkcijom, uključujući pacijente koji primaju supstitucionu terapiju bubrežne insuficijencije.

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom, neophodno je prilagoditi dozu, ali dostupni farmakokinetički podaci za pacijente sa oštećenom bubrežnom funkcijom su vrlo ograničeni.

Sledeće prilagođene doze su preporučene kao smernica.

Preporučuje se smanjenje doze kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50mL/min:
Preporučuje se doziranje dva puta dnevno.

Klirens kreatinina (mL/min)	Dnevna doza
< 50-30	5,5-7,5 MIU
< 30-10	4,5-5,5 MIU
< 10	3,5

MIU =milion internacionalnih jedinica

Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Izgleda da se kolistin može dijalizirati standardnom hemodijalizom i kontinuiranom veno-venskom hemo(dija)filtracijom (engl. *continuous venovenous haemo(dia)filtration*, CVVHF, CVVHDF). Dostupni su vrlo ograničeni podaci iz populacionih farmakokinetičkih ispitivanja prikupljeni kod malog broja pacijenata na terapiji metodama zamene bubrežne funkcije. Ne mogu se dati definitivne preporuke za doziranje. Mogu se razmotriti sledeći režimi.

Hemodijaliza

Dani bez hemodijalize: 2,25 miliona i.j./dan (2,2-2,3 miliona i.j./dan).

Dani hemodijalize: 3 miliona i.j./dan onim danima kada se provodi hemodijaliza, koja se primenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dva puta dnevno.

CVVHF/CVVHDF

Kao kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se doziranje tri puta dnevno.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Nema podataka o primeni kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre. Savetuje se oprez kada se kolistimetat-natrijum primenjuje kod ovih pacijenata.

Starije osobe

Smatra se da nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Podaci koji podržavaju režim doziranja kod dece, vrlo su ograničeni. Prilikom odabira doze potrebno je uzeti u obzir zrelost bubrega. Doza se mora bazirati na telesnoj masi bez masnog tkiva.

Deca telesne mase ≤ 40kg

Doza od 75 000-150 000 i.j./kg/dan podeljena na 3 odvojene doze.

Kod dece telesne mase veće od 40 kg potrebno je razmotriti primenu preporuka za doziranje kod odraslih.

Kod dece sa cističnom fibrozom prijavljena je primena doza od >150 000 i.j./kg/dan.

Nema podataka o primeni i visini udarne doze kod kritično bolesne dece.

Nisu uspostavljene preporuke za doziranje kod dece sa oštećenjem bubrežne funkcije.

Intratekalna i intraventrikularna primena

Na osnovu ograničenih podataka, kod odraslih pacijenata se preporučuju sledeće doze:

Intraventrikularni put

125 000 i.j./dan

Intratekalno primenjene doze ne smeju biti veće od onih preporučenih za intraventrikularnu primenu.

Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje kod intratekalne i intraventrikularne primene kod dece.

Način primene

Colistin Alvogen se primenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30-60 minuta.

Pacijenti sa ugrađenim venskim implatibilnim sistemom, mogu podneti bolus injekciju do 2 miliona i.j. u 10mL, koja se primenjuje minimalno 5 minuta (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Kolistimetat-natrijum podleže hidrolizi u vodenom rastvoru na aktivnu supstancu kolistin. Prilikom pripreme doze, naročito kada je potrebno kombinovati veći broj bočica, rekonstitucija potrebne doze mora se sprovesti strogom primenom aseptične tehnike (videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Tabela za konverziju doze:

U Evropskoj uniji se doza kolistimetat-natrijuma (CMS) 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 informativno, pa se navedene vrednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

Tabela konverzije CMS-a

Jačina		≈ masa CMS-a (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

Kontraindikacije

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

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada god je to moguće, potrebno je razmotriti primenu intravenskog kolistimetat-natrijuma istovremeno sa drugim antibakterijskim lekom, uzimajući u obzir preostalu osetljivost patogena koji se leči. Budući da je prijavljen razvoj rezistencije na intravenski primenjen kolistin, naročito ukoliko se primenjuje kao monoterapija, istovremenu primenu sa drugim antibakterijskim lekom potrebno je razmotriti u cilju sprečavanja razvoja rezistencije.

Klinički podaci o efikasnosti i bezbednosti intravenski primenjenog kolistimetat-natrijuma su ograničeni. Preporučene doze u svim subpopulacijama se takođe baziraju na ograničenim podacima (kliničkim i

farmakokinetičkim/farmakodinamskim podacima). Naročito su ograničeni podaci o bezbednosti primene visokih doza (> 6 miliona i.j./dan) i primene udarne doze, kao i kod posebnih populacija (pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom i pedijatrijska populacija). Kolistimetat-natrijum je potrebno primenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu efikasni ili odgovarajući.

Potrebno je praćenje bubrežne funkcije na početku lečenja i redovno za vreme trajanja terapije kod svih pacijenata. Dozu kolistimetat-natrijuma je potrebno prilagoditi u skladu sa klirensom kreatinina (videti odeljak Doziranje i način primene). Kod pacijenata sa hipovolemijom ili pacijenata koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (videti odeljke Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija i Neželjena dejstva). U nekim ispitivanjima je prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem lečenja. Korist dugotrajnog lečenja je potrebno proceniti u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Savetuje se oprez kada se kolistimetat-natrijum primenjuje kod odojčadi mlađe od 1 godine jer u toj starosnoj dobi bubrežna funkcija još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat uticaj nezrele bubrežne i metaboličke funkcije na konverziju kolistimetat-natrijuma u kolistin.

U slučaju alergijske reakcije, mora se obustaviti lečenje kolistimetat-natrijumom i sprovesti odgovarajuće mere.

Prijavljeno je da visoke koncentracije kolistimetat-natrijuma u serumu, koje bi mogle biti povezane sa predoziranjem ili izostankom smanjenja doze kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, dovode do neurotoksičnih efekata kao što su parestezija lica, mišićna slabost, vrtoglavica, nerazgovetan govor, vazomotorna nestabilnost, poremećaj vida, konfuzija, psihoza i apneja. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja (videti odeljak Predoziranje).

Poznato je da kolistimetat-natrijum smanjuje presinaptičko oslobađanje acetyl holina na neuromišićnoj sinapsi, zbog čega se kod pacijenata sa miastenijom gravis mora primenjivati uz najveći oprez i samo ako je to neophodno.

Nakon intramuskularne primene kolistimetat-natrijuma prijavljen je respiratorni arrest. Oštećenje bubrežne funkcije povećava mogućnost pojave apneje i neuromuskularne blokade nakon primene kolistimetat-natrijuma.

Kolistimetat-natrijum se mora primenjivati uz poseban oprez kod pacijenata sa porfirijom.

Kod gotovo svih antibakterijskih lekova prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani sa primenom antibiotika pa se mogu javiti i kod primene kolistimetat-natrijuma. Njihova ozbiljnost se može kretati u rasponu od blage do opasne po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu kod pacijenata kod kojih se tokom ili nakon primene kolistimetat-natrijuma pojavi dijareja (videti odeljak Neželjena dejstva). Potrebno je razmotriti prekid lečenja i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se primenjivati lekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intravenski primenjen kolistimetat-natrijum ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj meri. Intratekalna ili intraventrikularna primena kolistimetat-natrijuma u lečenju meningitisa nije sistematski istražena u kliničkim ispitivanjima i podržavaju je samo prikazi slučajeva. Podaci koji podržavaju doziranje su vrlo ograničeni. Najčešće primećena neželjena reakcija tokom primene kolistimetat-natrijuma je aseptični meningitis (videti odeljak Neželjena dejstva).

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Potreban je poseban oprez kada se intravenski kolistimetat-natrijum primenjuje istovremeno sa potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lekovima.

Potreban je oprez kod istovremene primene sa drugim formulacijama kolistimetat-natrijuma jer su iskustva malobrojna, a postoji mogućnost aditivne toksičnosti.

Nisu rađena ispitivanja interakcija *in vivo*. Mehanizam konverzije kolistimetat-natrijuma u aktivnu supstancu kolistin nije okarakterisan. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, takođe je nepoznat. Kolistimetat-natrijum ili kolistin u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nisu indukovali aktivnost nijednog ispitivanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5). Kada se Colistin Alvogen primenjuje istovremeno sa drugim lekovima za koje se zna da inhibiraju ili indukuju enzime koji metabolišu lekove ili lekovima koji su poznati supstrati za bubrežne prenosnike, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije između tih lekova.

Zbog dejstva kolistina na oslobađanje acetilholina, nedepolarizujući mišićni relaksansi se kod pacijenata koji primaju kolistimetat-natrijum moraju primenjivati uz oprez jer bi njihovi efekti mogli biti produženi (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka). 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 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

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.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni kolistimetat-natrijuma kod trudnica. Studije primenom jedne doze kod trudnica pokazuju da kolistimetat-natrijum prolazi placentu i može postojati rizik od toksičnosti po fetus ako se trudnicama ponovi doziranje. Studije na životinjama su nedovoljne u pogledu dejstva kolistimetat-natrijuma na reprodukciju i razvoj (videti odeljak 5.3. Sažetka karakteristika leka). Kolistimetat-natrijum treba primenjivati u trudnoći samo ako dobrobit za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Kolistimetat-natrijum se izlučuje u majčino mleko. Kolistimetat-natrijum treba primenjivati kod dojilja samo kada za to postoji jasna potreba.

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 voze i ne upravljaju mašinama ukoliko se ovi simptomi pojave.

Neželjena dejstva

Verovatnoća pojave neželjenih događaja može biti povezana sa godinama starosti pacijenta, njegovom bubrežnom funkcijom i opštim stanjem.

Kod pacijenata sa cističnom fibrozom neurološki događaji su prijavljeni kod 27% pacijenata. Oni su generalno blagi i povlače se tokom ili ubrzo nakon prestanka terapije.

Neurotoksičnost može biti povezana sa predoziranjem, ne smanjivanjem doze kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom i istovremenom primenom drugih lekova koji vrše neuromuskularnu blokadu ili koji ispoljavaju slično neurološko dejstvo. Smanjenje doze može ublažiti simptome neurotoksičnosti.

Neurotoksični efekti mogu uključivati apneju, prolazni senzorni poremećaj (kao što su parestezija lica i nesvestica) i retko vazomotornu nestabilnost, nerazgovetan govor, poremećaj vida, konfuziju ili psihozu.

Prijavljena su neželjena dejstva na bubrežnu funkciju, koja se obično javljaju nakon primene viših doza nego što je preporučeno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili ne smanjivanjem doze kod

pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili istovremenom primenom drugih lekova koji ispoljavaju nefrotoksično dejstvo. Ovi efekti obično nestaju nakon prekida terapije.

Kod pacijenata sa cističnom fibrozom koji su lečeni u okviru preporučenih doznih granica, nefrotoksičnost se retko javlja (manje od 1% pacijenata). Kod ozbiljnih hospitalizovanih pacijenata bez cistične fibroze, znaci nefrotoksičnosti su se ispoljili kod približno 20% pacijenata.

Prijavljene su reakcije preosetljivosti koje uključuju raš kože i groznicu. Ukoliko se one jave treba prekinuti terapiju ovim lekom.

Može se pojaviti i lokalna iritacija na mestu primene leka.

Predoziranje

Predoziranje može rezultirati neuromuskularnom blokadom koja može dovesti do slabosti mišića, apneje i moguć respiratorni arrest. Predoziranje takođe može uzrokovati akutni otkaz bubrežne funkcije kojeg karakterišu smanjenje izlučivanja urina i povećanje serumskih koncentracija azota iz uree i kreatinina.

Ne postoji specifični antidot, predoziranje se tretira suportivnom terapijom. Može se probati sa merama koje povećavaju stepen eliminacije kolistina kao što su npr. diureza manitolom, produžena hemodijaliza ili peritonealna dijaliza, ali njihova efikasnost nije poznata.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

Lek nema pomoćnih supstanci.

Inkompatibilnost

Treba izbegavati mešanje rastvora kolistimetat-natrijuma sa drugim infuzijama/injekcijama.

Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije:

Lek je nakon rekonstitucije sa vodom za injekcije i 0,9% rastvorom natrijum-hlorida u fizičko-hemijskom pogledu stabilan 24 h, na temperaturi do 2-8°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja rastvora pre upotrebe su odgovornost korisnika. To obično ne bi trebalo da bude duže od 24 časa čuvano na 2-8°C, osim ako lek nije rekonstituisan i rastvoren pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaživanja/prvog otvaranja leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje gotovog leka je bezbojna staklena bočica zapremine 10mL sa svetlo ljubičastim „flip-off” zatvaračem.

Spoljne pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica i Uputstvo za lek.

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

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