

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Колистин Алвоген 1 милион международни единици (IU) прах за инжекционен/инфузионен разтвор
Colistin Alvogen 1 million international units (IU) powder for solution for injection or infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 1 милион международни единици (IU) колистиметат натрий (colistimethate sodium).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на флакон, но практически не съдържа натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор

1 милион IU/флакон: стерилен, лиофилизиран, бял прах в 10 ml безцветен стъклен флакон с червено отчупващо се капаче.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Колистин Алвоген е показан при деца и възрастни за лечението на някои тежки инфекции, причинени от Gram-отрицателни бактерии, когато тестването за чувствителност предполага, че те са причинени от бактерии, чувствителни към колистиметат натрий, включително такива на долните дихателни пътища и пикочните пътища, когато по-често прилаганите системни антибактериални средства може да са противопоказани или несефективни поради бактериална резистентност.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходяща употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата се определя от тежестта и вида на инфекцията и от възрастта, телното и бъбречната функция на пациента. Ако клиничният или бактериологичен отговор е бавен, дозата може да се увеличи, съобразно състоянието на пациента.

Препоръчва се оценяване на серумните стойности, особено при пациенти с бъбречно увреждане и новородени. Стойности на колистиметат натрий от 10-15 mg/l (приблизително 125-200 IU/ml) са достатъчни при повечето инфекции.

Обикновено се препоръчва лечение от минимум 5 дни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130166
Разрешение №	4-22022/13.05.2013
Одобрение №	/



Деца и възрастни (включително пациенти в старческа възраст)

До 60 kg

50 000 IU/kg/ден до максимум 75 000 IU/kg/ден. Общата дневна дневна доза трябва да бъде разделена в три дози, прилагани през приблизително 8-часови интервали.

Над 60 kg

1-2 милиона IU три пъти дневно. Максималната доза е 6 милиона IU за 24 часа.

Бъбречно увреждане

При умерено до тежко бъбречно увреждане, екскрецията на колистиметат натрий е забавена. Поради това, дозата и дозовият интервал трябва да се коригират, за да се предотврати кумулиране. Таблицата по-долу е указание за промените в дозовия режим при пациенти с телесно тегло от или над 60 kg. Подчертава се, че може да е необходимо допълнително коригиране въз основа на стойностите в кръвта и данните за токсичност.

Коригиране на дозата, предлагано при бъбречно увреждане

Степен	Креатининов клирънс (ml/min)	Телесно тегло над 60 kg
Лека	20-50	1-2 милиона IU на всеки 8 часа
Умерена	10-20	1 милион IU на всеки 12-18 часа
Тежка	< 10	1 милион IU на всеки 18-24 часа

Начин на приложение

Колистин Алвоген може да се прилага като 50 ml интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Пациентите с изцяло имплантируемо устройство за венозен достъп (totally implantable venous access device, TIVAD) на място могат да понесат болус инжекция до 2 милиона IU в 10 ml, прилагана в продължение на минимум 5 минути (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към колистиметат натрий (колистин) или към полимиксин В.

Пациенти с миастения гравис.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Да се прилага с изключително внимание при пациенти с порфирия.

Ако се превишава препоръчителната доза, може да възникнат нефротоксичност или невротоксичност.

Да се прилага с повишено внимание при бъбречно увреждане (вж. точка 4.2). Препоръчително е да се оцени изходната бъбречна функция и да се проследява по време на лечението. Трябва да се проследяват серумните концентрации на колистиметат натрий.

Диария, свързана с *Clostridium difficile* (CDAD), е съобщавана след прилагане на почти всички видове антибактериални средства, а тежестта ѝ може да варира от лека диария до фатален колит. Лечението с антибактериални средства променя нормалната флора на дебелото черво, водейки до свръхрастеж на *C. difficile*. Поради това е важно да се има предвид тази диагноза при пациенти с признаци на диария по време на или след прилагането на колистиметат натрий. Необходимо е да се обмисли преустановяване на лечението с колистиметат натрий и прилагане на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.



Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol (23 mg) натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се избягва едновременното прилагане на колистиметат натрий с други лекарствени продукти с невротоксичен и/или нефротоксичен потенциал. Те включват аминогликозидни антибиотици, като гентамицин, амикацин, нетилмицин и тобрамицин. Може да има повишен риск от нефротоксичност при едновременно прилагане с цефалоспоринови антибиотици.

Невромускулните блокери и етер трябва да се прилагат с изключително внимание при пациенти, получаващи колистиметат натрий.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни от употребата на колистиметат натрий при бременни жени. Проучвания с еднократна доза по време на бременност при хора показват, че колистиметат натрий преминава плацентарната бариера и е възможно да има риск от фетална токсичност, ако многократни дози се прилагат на бременни пациентки. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на ефекта на колистиметат натрий върху репродуктивността и развитието (вж. точка 5.3). Колистиметат натрий трябва да се прилага по време на бременност само ако ползата за майката превишава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Колистиметат натрий се екскретира в кърмата. Колистиметат натрий трябва да се прилага при кърмещи жени само в случаите на категорична необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на лечението с Колистин Алвоген може да възникне невротоксичност с евентуална замаяност, объркване или зрителни нарушения. Пациентите трябва да бъдат предупреждавани да не шофират или работят с машини, ако възникнат такива ефекти.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваната нежелана реакция е увреждане на бъбречната функция и по-рядко, бъбречна недостатъчност, обикновено след прилагане на дози, по-високи от препоръчителните при пациенти с нормална бъбречна функция, или несъстояло се намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане или при едновременно прилагане с други нефротоксични антибиотици. Тези ефекти са обикновено обратими при преустановяване на лечението, но в редки случаи може да се наложи интервенция (бъбречна заместителна терапия).

Има съобщения, че високите серумни концентрации на колистиметат натрий, които може да са свързани с предозиране или несъстояло се намаляване на дозата при пациенти с бъбречно увреждане, водят до невротоксични ефекти, като лицева парастезия, мускулна слабост, вертиго, завален говор, вазомоторна нестабилност, зрителни нарушения, объркване, психоза или апнея. Едновременната употреба с не-деполяризиращи мускулни релаксанти или антибиотици с подобни невротоксични ефекти може също да доведе до невротоксичност. Намаляването на дозата може да облекчи симптомите.

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, включително кожен обрив и ангиоедем. Ако възникнат такива, лечението трябва да се преустанови.

Нежеланите лекарствени реакции са представени по-долу в таблицата по системо-органен клас и честота.



Честотата е дефинирана като:

Много чести ($\geq 1/10$),

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$),

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$),

Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$),

Много редки ($< 1/10\ 000$),

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA-база данни на системно-органи класове	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност, като кожен обрив и ангиоедем
Нарушения на нервната система	Много чести	Невротоксичност, като парестезия на лицето, във или около устната кухина, главоболие и мускулна слабост
	С неизвестна честота	Замаяност Атаксия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Пруритус
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много чести	Бъбречно увреждане, представено от повишени стойности на креатин и/или урея в кръвта и/или намален бъбречен креатининов клирънс
	Редки	Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	С неизвестна честота	Реакция на мястото на инжектиране

4.9 Предозиране

Предозирането може да доведе до невромускулна блокада, която може да причини мускулна слабост, апнея и възможен респираторен арест. Предозирането може да причини и остра бъбречна недостатъчност, характеризираща се с намалено отделяне на урина и по-високи серумни концентрации на уреен азот в кръвта и креатинин.

Няма специфичен антидот, прилага се поддържащо лечение. Може да се опита прилагане на мерки за увеличаване на скоростта на елиминиране на колистин, напр. предизвикана с манитол диуреза, продължителна хемодиализа или перитонеална диализа, но ефективността им не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение,
АТС код: J01X B01

Механизъм на действие

Колистиметат натрий е цикличен полипептиден антибиотик, получен от *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*, и принадлежи към групата на полимиксините. Полимиксиновите антибиотици са катионни агенти, които действат чрез увреждане на клетъчната мембрана. Последващите физиологични ефекти са летални за бактериите. Полимиксините са селективни по отношение на Gram-отрицателни бактерии, които имат хидрофобна външна мембрана.



Резистентност

Резистентните бактерии се характеризират с модификация на фосфатните групи на липополизахаридите, които се заместват от етаноламин или аминокарабиноза. Естествено резистентните Gram-отрицателни бактерии, като *Proteus mirabilis* и *Burkholderia cepacia*, показват пълно заместване на липидните си фосфати с етаноламин или аминокарабиноза.

Кръстосана резистентност

Може да се очаква кръстосана резистентност между колициметат натрий и полимиксин В. Тъй като механизмът на действие на полимиксините е различен от този на другите антибиотици, не може да се очаква резистентността към колицин и полимиксин само по горния механизъм да доведе до резистентност към други лекарствени класове.

Гранични стойности

Предложената обща гранична стойност на минималната инхибиторна концентрация (minimal inhibitory concentration, MIC) за идентифициране на бактериите, чувствителни към колициметат натрий, е ≤ 4 mg/l.

Бактериите, за които MIC на колициметат натрий е ≥ 8 mg/l трябва да се считат за резистентни.

Чувствителност

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за определени щамове, поради което е желателно ползването на локалните данни, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се потърси експертен съвет, когато локалната преобладаваща резистентност е такава, че ползата от медикамента поне при няколко типа инфекции е дискутабилна.

Обичайно чувствителни щамове
<i>Acinetobacter</i> spp.* <i>Citrobacter</i> spp. <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Щамове, при които придобитата резистентност може да е проблем
<i>Enterobacter</i> spp. <i>Klebsiella</i> spp.
Вродено резистентни микроорганизми
<i>Brucella</i> spp. <i>Burkholderia cepacia</i> и свързани щамове <i>Neisseria</i> spp. <i>Proteus</i> spp. <i>Providencia</i> spp. <i>Serratia</i> spp. Анаероби Всички Gram-положителни микроорганизми

**In vitro* резултатите може да не корелират с клиничните отговори в случай на *Acinetobacter* spp.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави индивиди не възниква абсорбция в стомашно-чревния тракт в значима степен.

Разпределение



След прилагане при пациенти с муковисцидоза на 7,5 mg/kg/ден в разделени дози, получавани под формата на 30-минутни интравенозни инфузии е установено, че до достигане на равновесното състояние C_{max} е била 23 ± 6 mg/l, а C_{min} на 8 час е била $4,5 \pm 4$ mg/l. В друго проучване при подобни пациенти с прилагани 2 милиона IU на всеки 8 часа в продължение на 12 дни, C_{max} е била 12,9 mg/l (5,7-29,6 mg/l) и C_{min} е била 2,76 mg/l (1,0-6,2 mg/l). При здрави доброволци с приложена болус инжекция от 150 mg (приблизително 2 милиона IU) максимални серумни стойности от 18 mg/l са наблюдавани 10 минути след инжектирането.

Свързването с плазмените протеини е ниско. Полимиксините се задържат в черния дроб, бъбреците, мозъка, сърцето и мускулите. Едно проучване при пациенти с муковисцидоза установява обем на разпределение в равновесното състояние от 0,09 l/kg.

Биотрансформация

In vivo колистиметат натрий се превръща в основа. Тъй като 80% от дозата може да се открие непроменена в урината и няма жлъчна екскреция, може да се приеме, че останалото количество от лекарството се инактивира в тъканите. Механизмът не е известен.

Елиминиране

Главният път на елиминиране след приложение е чрез бъбречна екскреция, като 40% от дозата се открива в урината в рамките на 8 часа, а около 80% в рамките на 24 часа. Тъй като колистиметат натрий се екскретира до голяма степен в урината е необходимо намаляване на дозата при бъбречно увреждане, за да се предотврати кумулиране. За справка, вижте таблицата в точка 4.2.

След прилагане при здрави възрастни, полуживотът на елиминиране е около 1,5 часа. В проучване при пациенти с муковисцидоза, получавали еднократна 30-минутна интравенозна инфузия, полуживотът на елиминиране е бил $3,4 \pm 1,4$ часа.

Кинетиката на колистиметат натрий изглежда подобна при деца и възрастни, включително хора в старческа възраст, при условие, че бъбречната функция е нормална. Има ограничени данни за употребата при новородени, които предполагат, че кинетиката е подобна на тази при деца и възрастни, но възможността за по-високи максимални серумни стойности и удължен полуживот при тези пациенти трябва да се има предвид, а серумните стойности да се проследяват.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Данните за потенциална генотоксичност са ограничени и липсват данни за канцерогенност на колистиметат натрий. Доказано е, че колистиметат натрий индуцира хромозомни аберации в човешки лимфоцити *in vitro*. Този ефект може да е свързан с понижаване в митотичния индекс, което също е било наблюдавано.

Проучвания върху репродуктивната токсичност при плъхове и мишки не показват тератогенни свойства. При все това, колистиметат натрий, прилаган интрамускулно по време на органогенезата при зайци в дози от 4,15 и 9,3 mg/kg, е довел до варусно стъпало при съответно 2,6 и 2,9% от фетусите. Тези дози са 0,5 и 1,2 пъти по-високи от максималната дневна доза при хора. В допълнение, повишена резорбция е възникнала при доза от 9,3 mg/kg.

Няма други предклинични данни относно безопасността от значение за предписващия, които да допълват данните относно безопасността, получени от експозицията на пациенти и вече описаните в други точки на кратката характеристика на продукта.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Няма

6.2 Несъвместимости

Трябва да се избягва смесването на инфузионни и инжекционни разтвори, включващи колистиметат натрий.

6.3 Срок на годност

2 години

Разтворен инжекционен/инфузионен разтвор – доказана е химична и физична стабилност в периода на използване до 24 часа при температура 2-8°C.

От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, продължителността и условията на съхранение в периода на използване преди употреба са отговорност на потребителя. Обичайно съхранението не би трябвало да надвишава 24 часа при температура от 2-8°C, освен ако разтварянето и разреждането не се правят в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 милион IU/флакон: Флакон от стъкло тип I, с червено отчупващо се капаче, доставян в картонена кутия с 1 флакон или 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Обичайната доза за възрастни от 2 милиона IU трябва да се разтвори в 10-50 ml 0,9% разтвор на натриев хлорид за интравенозна инфузия или във вода за инжекции, така че да се образува прозрачен разтвор.

Разтворът е само за еднократна употреба и останалото количество от разтвора трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Alvogen IPCo S.à.r.l.
5 Rue Heienhaff, L-1736, Senningerberg
Люксембург

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: {ДД месец ГГГГ}



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

