

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Δ Alvobac

1.000.000 i.j.

2.000.000 i.j.

prašak za rastvor za injekciju ili infuziju

kolistin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alvobac, 1.000.000 i.j.: Svaka bočica sadrži 1.000.000 i.j. kolistimetat-natrijuma.

Alvoba, 2.000.000 i.j.: Svaka bočica sadrži 2.000.000 i.j. kolistimetat-natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju ili infuziju inhalaciju

Alvobac, 1.000.000 i.j.: Sterilni, liofilizirani bijeli prašak u bezbojnoj staklenoj bočici zapremine 10 ml sa crvenim "flip-off" zatvaračem.

Alvobac, 2.000.000 i.j.: Sterilni, liofilizirani bijeli prašak u bezbojnoj staklenoj bočici zapremine 10 ml sa svijetlo ljubičastim "flip-off" zatvaračem.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Alvobac je indikovano kod odraslih i djece uključujući i novorođenčad za terapiju ozbiljnih infekcija uzrokovane Gram negativnim bakterijama kod pacijenata sa ograničenim mogućnostima terapije. (vidjeti Odjeljak 4.2, 4.4, 4.8 i 5.1)

Alvobac je indikovano i za inhalacijsko liječenje odrasle i pedijatarske hronične plućne infekcije uzrokovane *Pseudomonas aeruginosa* kod pacijenata s cističnom fibrozom (CF) (vidjeti odjeljak 5.1).

Treba obratiti pažnju na zvanične smjernice o pravilnoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

4.2. Doziranje i način primjene

Sistemska liječenje

Doza i trajanje liječenja se određuje na osnovu ozbiljnosti i tipa infekcije i kliničkog odgovora. Preporučljivo je pridržavati se i terapijskih smjernica.

Doza se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.) kolistimetat-natrijuma. Konverzija internacionalnih jedinica (i.j.) kolistimetat-natrijuma u mg kolistimetat-natrijuma kao i u mg bazne aktivnosti kolistina (CBA) je prikazana u tabeli na kraju ovog odjeljka.

Doziranje

Preporuke za doziranje su napravljene na osnovu ograničenih populacijskih- farmakokinetičkih podataka od zdravstveno kritičnih pacijenata (vidjeti Odjeljak 4.4.)

Odrasli i adolescenti

Doza održavanje je 9 miliona i.j./dnevno podijeljeno u 2-3 doze.

Udarnu dozu od 9 miliona i.j. je potrebno primijeniti pacijentima čije je zdravstveno stanje kritično. Najprikladniji vremenski interval do prve doze održavanja još nije utvrđen.

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

Udarna doza se primjenjuje pacijentima sa normalnim i oštećenim bubrežnim funkcijama, uključujući i one na nadomjesnoj terapiji bubrežne insuficijencije.

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom

Kod pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem bubrežne funkcije prilagođavanje doze je obavezno, međutim ograničeni su farmakonitetički podaci o ovakvim pacijentima. U tabeli ispod je vodič za modifikacije režima doziranja kod pacijenata sa oštećenom renalnom funkcijom. Smanjenje doze je preporučeno kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Preporučeno je doziranje dva puta dnevno.

Preporučeno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Klirens kreatinina (ml/min)	Dnevna doza
<50-30	5,5-7,5 miliona i.j.
<30-10	4,5-5,5 miliona i.j.
<10	3,5 miliona i.j.

Hemodijaliza i kontinuirana hemo(dija)filtracija

Čini se 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 populacijskih farmakokinetičkih ispitivanja prikupljeni u vrlo malog broja pacijenata koji su primali nadomjesno liječenje bubrežne insuficijencije. Ne mogu se dati definitivne preporuke za doziranje. Mogu se razmotriti sljedeći režimi.

Hemodijaliza

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

Dani hemodijalize: doza od 3 miliona i.j./dan na dane kada se provodi hemodijaliza, koja se primjenjuje nakon hemodijalize.

Preporučuje se doziranje dvaput na dan.

CVVHF/ CVVHDF

Jednako kao i kod pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom. Preporučuje se doziranje triput na dan.

Oštećenje jetrene funkcije

Nema podataka o primjeni kod pacijenata s oštećenjem jetrene funkcije. Preporučuje se oprez kada se kolistimetat-natrijum primjenjuje tim pacijentima.

Starije osobe

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u starijih pacijenata s normalnom bubrežnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

Podaci koji podupiru režim doziranja u pedijatrijskih pacijenata vrlo su ograničeni. Pri odabiru doze potrebno je uzeti u obzir zrelost bubrega. Doza se mora temeljiti na tjelesnoj težini bez masnog tkiva.

Djeca tjelesne težine ≤ 40 kg

Doza od 75 000-150 000 i.j./kg/dan podijeljena na 3 zasebne doze.

Kod djece tjelesne težine veće od 40 kg potrebno je razmotriti primjenu preporuka za doziranje u odraslih.

Kod djece s cističnom fibrozom prijavljena je primjena doza od $>150 000$ i.j./kg/dan.

Nema podataka o primjeni ni visini udarne doze kod kritično bolesne djece.

Nisu uspostavljene preporuke za doziranje kod djece s oštećenjem bubrežne funkcije.

Intratekalna i intraventrikularna primjena

Na temelju ograničenih podataka, odraslim pacijentima se preporučuju sljedeće doze:

Intraventrikularni put

125 000 i.j./dan

Intratekalno primijenjene doze ne smiju biti veće od onih preporučenih za intraventrikularnu primjenu. Ne mogu se dati posebne preporuke za doziranje kod intratekalne i intraventrikularne primjene kod djece.

Način primjene

Alvobac se primjenjuje intravenski u obliku spore infuzije u trajanju od 30-60 minuta. Kolistimetat-natrijum se u vodenoj otopini hidrolizira u aktivnu supstancu kolistin. Prilikom pripreme doze, naročito kada je potrebno kombinovati veći broj bočica, rekonstitucija potrebne doze mora se provesti strogo primjenom aseptične tehnike (vidjeti odjeljak 6.6).

Pacijenti sa TIVAD-om (totalno implatibilni uređaj za venski pristup) mogu tolerisati i bolus injekciju od 2,000,000 i.j. u 10 ml davanih tokom minimalno 5 minuta (vidjeti Odjeljak 6.6.)

Tablica za konverziju doze:

U Europskoj uniji se doza kolistimetat-natrijuma (KMN) mora propisivati i primjenjivati isključivo u internacionalnim jedinicama (i.j.). Na označavanju lijeka navodi se broj i.j. po bočici.

Zbog različitih načina izražavanja jačine doze znalo je doći do zabune i medikacijskih grešaka. U SAD-u i drugim dijelovima svijeta doza se izražava u miligramima aktivnosti kolistinske baze (mg CBA). Sljedeća tablica za

konverziju služi samo za informaciju pa se navedene vrijednosti moraju smatrati isključivo kao nominalne i približne.

<u>Jačina</u>		<u>≈ masa KMN-a (mg)*</u>
<u>i.j.</u>	<u>≈mg CBA</u>	
<u>12 500</u>	<u>0,4</u>	<u>1</u>
<u>150 000</u>	<u>5</u>	<u>12</u>
<u>1 000 000</u>	<u>34</u>	<u>80</u>
<u>4 500 000</u>	<u>150</u>	<u>360</u>
<u>9 000 000</u>	<u>300</u>	<u>720</u>

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

Inhalaciona primjena

Preporučeno je da se kolistimetat-natrijum primjenjuje od strane iskusnog stručnog osoblja.

Doziranje

Doza može biti prilagođena u zavisnosti od ozbiljnosti stanja i kliničkog odgovora.

Preporučena dnevna doza

Primjena putem inhalacije

Odrasli, adolescenti i djeca ≥2 godine

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

Djeca ≤2 godine

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

Treba se pridržavati odgovarajućih kliničkih smjernica o režimu liječenja, uključujući trajanje liječenja, periodičnost i istovremenu primjenu drugih antibakterijskih lijekova.

Stariji

Prilagođavanje doze se ne smatra neophodnim.

Oštećenje bubrega

Prilagođavanje doze se ne smatra neophodnim, ali se preporučuje oprez kod pacijenata s oštećenjem bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje jetre

Prilagođavanje doze se ne smatra neophodnim.

Način primjene

Za inhalaciju.

Kolistimetat-natrijum podliježe hidrolizi u aktivnu supstancu kolistin u vodenom rastvoru. Za posebne mjere opreza pri odlaganju i rukovanju sa rekonstituisanim rastvorima, vidjeti odeljak 6.6.

Ako se uzimaju drugi lijekovi, treba ih uzeti u redoslijedu koji je preporučio liječnik.

Pogledajte gore za tabelu konverzije doze.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kad god je to moguće, potrebno je razmotriti primjenu intravenskog kolistimetat-natrijuma istovremeno s drugim antibakterijskim lijekom, uzimajući u obzir preostalu osjetljivost patogena koji se liječi(e). Budući da je prijavljen razvoj rezistencije na intravenski primijenjen kolistin, naročito kada se primjenjuje u monoterapiji, istovremenu primjenu s drugim antibakterijskim lijekom potrebno je razmotriti i radi sprječavanja razvoja rezistencije.

Ograničeni su klinički podaci o efikasnosti i sigurnosti intravenske primjene kolistimetat-natrijuma. Preporučene doze u svim subpopulacijama isto se tako temelje na ograničenim podacima (kliničkim i farmakokinetičkim/farmakodinamičkim podacima). Naročito su ograničeni podaci o sigurnosti primjene visokih doza (> 6 milijuna i.j./dan) i primjene udarne doze, ali i za posebne populacije (pacijente s oštećenjem bubrežne funkcije i pedijatrijsku populaciju). Kolistimetat-natrijum je potrebno primjenjivati samo kada drugi, češće propisivani antibiotici nisu efikasni ili primjereni.

Na početku liječenja i redovno za vrijeme njegova trajanja kod svih pacijenata potrebno je kontrolisati bubrežnu funkciju. Dozu kolistimetat-natrijuma potrebno je prilagoditi sukladno klirensu kreatinina (vidjeti odjeljak 4.2). Kod pacijenata s hipovolemijom ili pacijenata koji primaju druge potencijalno nefrotoksične lijekove postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kolistina (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). U nekim je ispitivanjima prijavljeno da je nefrotoksičnost povezana s kumulativnom dozom i trajanjem liječenja. Korist dugotrajnog liječenja potrebno je odvagnuti u odnosu na potencijalno povećan rizik od bubrežne toksičnosti.

Preporučuje se oprez kada se kolistimetat-natrijum primjenjuje u dojenčadi mlađoj od 1 godine jer u toj dobnoj skupini bubrežna funkcija još nije potpuno zrela. Osim toga, nije poznat efekat nezrele bubrežne imetaboličke funkcije na konverziju kolistimetat-natrijuma u kolistin.

U slučaju alergijske reakcije, mora se obustaviti liječenje kolistimetat-natrijumom i moraju se uvesti odgovarajuće mjere.

Prijavljeno je da visoke koncentracije kolistimetat-natrijuma u serumu, koje bi mogle biti povezane s predoziranjem ili izostankom smanjenja doze kod pacijenata s oštećenjem bubrežne funkcije, dovode do neurotoksičnih efekataa poput parestezije lica, mišićne slabosti, vrtoglavice, nerazgovijetna govora, vazomotoričke nestabilnosti, vidnih smetnji, konfuzije, psihoze i apneje. Potrebno je pratiti moguću pojavu perioralne parestezije i parestezije u ekstremitetima, koje su znakovi predoziranja (vidjeti odjeljak 4.9).

Poznato je da kolistimetat-natrijum smanjuje presinaptičko otpuštanje acetilholina na neuromuskularnom spoju i stoga ga se kod pacijenata s miastenijom gravis mora primjenjivati uz najveći oprez i samo ako je to posve neophodno.

Nakon intramuskularne primjene kolistimetat-natrijuma prijavljen je respiratorni arrest. Oštećenje bubrežne funkcije povećava vjerovatnost apneje i neuromuskularne blokade nakon primjene kolistimetat-natrijuma.

Kolistimetat-natrijum se mora primjenjivati uz izniman oprez kod pacijenata s porfirijom.

Kod gotovo svih antibakterijskih lijekova prijavljeni su kolitis i pseudomembranozni kolitis povezani s primjenom antibiotika te se mogu javiti i kod primjene kolistimetat-natrijuma. Njihova se težina može kretati u rasponu od blage do opasne po život. Važno je razmotriti tu dijagnozu kod pacijenata u kojih se tokom ili nakon primjene kolistimetat-natrijuma pojavi proljev (vidjeti odjeljak 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se primjenjivati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku.

Intravenski primijenjen kolistimetat-natrijum ne prolazi kroz krvno-moždanu barijeru u klinički značajnoj mjeri. Intratekalna ili intraventrikularna primjena kolistimetat-natrijuma u liječenju meningitisa nije sistemski istražena u kliničkim ispitivanjima te je podupiru samo prikazi slučajeva. Podaci koji podupiru doziranje vrlo

su ograničeni. Najčešće primijećena nuspojava primjene KMN-a bio je aseptični meningitis (vidjeti odjeljak 4.8).

Prilikom inhaliranja antibiotika može doći do bronhospazma. Ta reakcija se može spriječiti primjenom beta₂-agonista. Ako bronhospazam postane problematičan, liječenje je potrebno prekinuti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potreban je veliki oprez kada se intravenski kolistimetat-natrijum primjenjuje istovremeno s potencijalno nefrotoksičnim ili neurotoksičnim lijekovima.

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

Nisu provedena ispitivanja interakcija in vivo. Mehanizam konverzije kolistimetat-natrijuma u aktivnu substancu kolistin nije okarakteriziran. Mehanizam klirensa kolistina, uključujući prolaz kroz bubrege, također je nepoznat. Niti kolistimetat-natrijum niti kolistin u in vitro ispitivanjima na ljudskim hepatocitima nije inducirao aktivnost nijednog ispitivanog enzima P450 (CYP) (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 i 3A4/5).

Kada se Alvobac primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima za koje se zna da inhibiraju ili induciraju enzime koji metaboliziraju lijekove ili lijekovima koji su poznati supstrati za bubrežne prijenosnike, potrebno je uzeti u obzir mogućnost interakcije među tim lijekovima.

Zbog dejstva kolistina na otpuštanje acetilholina, nedepolarizirajući mišićni relaksansi se kod pacijenata koji primaju kolistimetat-natrijum moraju primjenjivati uz oprez jer bi njihovi učinci mogli biti produžiti (vidjeti Odjeljak 4.4).

Istovremeno liječenje kolistimetat-natrijumom i makrolidima poput azitromicina i klaritromicina ili fluorohinolonima poput norfloksacina i ciprofloksacina mora se provoditi uz oprez kod pacijenata s miastenijom gravis (vidjeti Odjeljak 4.4).

Treba izbjegavati istovremenu primjenu kolistimetat-natrijuma sa drugim lijekovima koji ispoljavaju neurotoksični i/ili nefrotoksični efekat. Ovo uključuje aminoglikozide kao što su gentamicin, amikacin, netilmicin i tobramicin. Postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti ukoliko se kolistimetat-natrijum primjenjuje istovremeno sa cefalosporinima.

4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primjeni kolistimetat-natrijuma kod trudnica. Studije primjenom jedne doze kod trudnica pokazuju da kolistimetat-natrijum prolazi placentarnu barijeru 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 (vidjeti odjeljak 5.3.). Kolistimetat-natrijum treba primjenjivati u trudnoći samo ako dobrobit za majku prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

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

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

△ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti te se prilikom korištenja takvog lijeka zahtjeva oprez kod upravljanja motornim vozilima i mašinama.

Tokom terapije sa lijekom Alvobac mogu se javiti simptomi neurotoksičnosti lijeka kao što su vrtoglavica, konfuzija i poremećaj vida. Pacijente treba upozoriti da ne voze i ne upravljaju mašinama ukoliko se ovi simptomi pojave.

4.8. Neželjena dejstva

Sistemska liječenje

Vjerovatnoća 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 predoziranje, ne smanjivanjem doze kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom i istovremenom primjenom drugih lijekova 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 nesvjestica) i rijetko vazomotornu nestabilnost, nerazgovetan govor, poremećaj vida, konfuziju i psihozu.

Prijavljena su neželjena dejstva na bubrežnu funkciju, koja se obično javljaju nakon primjene viših doza nego što je preporučeno kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom ili ne smanjivanjem doze kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom ili istovremenom primjenom drugih lijekova koji ispoljavaju nefrotoksično dejstvo. Ovi efekti obično nestaju nakon prekida terapije.

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

Kod pacijenata sa cističnom fibrozom neurološki događaji su prijavljeni kod 27% pacijenata. Ovi događaji su većinom blagi i prestaju tokom ili neposredno nakon liječenja.

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

Može se pojaviti i lokalna iritacija na mjestu primjene lijeka.

Liječenje putem inhalacije

Inhaliranje može izazvati kašalj ili bronhospazam.

Grlobolja ili bol u ustima su prijavljeni i mogu biti povezani sa infekcijom *Candida albicans* ili s preosjetljivošću. Osip kože može također ukazivati na preosjetljivost, ako se pojavi, liječenje se mora prekinuti.

4.9. Predoziranje

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibiotici za sistemsku primjenu ostali antibiotici, polimiksini

ATC kod: J01XB01

Mehanizam dejstva

Kolistin je ciklični polipeptidni antibiotik koji pripada grupi polimiksina. Polimiksini su djeluju tako što oštećuju ćelijske membrane. Rezultati tog fiziološkog efekta su smrtonosni za bakteriju. Polimiksini selektivno djeluju na aerobne Gram-negativne bakterije koje imaju hidrofobnu spoljnu membranu.

Rezistencija

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

Unakrsna rezistencija

Unakrsna rezistencija između kolistina (polimiksina E) i polimiksina B se može očekivati. Obzirom 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/farmakodinamički odnos

Prijavljeno je da polimiksini imaju o koncentraciji ovisan baktericidni efekat na osjetljive bakterije.

Smatra se da je fAUC/MIK u korelaciji s kliničkom djelotvornošću.

Granične vrijednosti prema EUCAST-u

	osjetljiv (S)	rezistentan (R)
Acinetobacter	S \leq 2	R>2 mg/l
Enterobacteriaceae	S \leq 2	R>2 mg/l
Pseudomonas spp	S \leq 4	R>4 mg/l

a Granične vrijednosti odnose se na dozu od 2-3 miliona i.j. x 3. Može biti potrebna udarna doza

(9 miliona i.j.)

Osjetljivost

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

Uobičajeno osjetljive vrste
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrste kod kojih stečena rezistencija može da predstavlja problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans (prije Alcaligenes xylosoxidans)</i>
Inherentno rezistentni organizmi
<i>Burkholderia cepacia i srodne vrste</i> <i>vrste roda Proteus</i> <i>vrste roda Providencia</i> <i>vrste roda Serratia</i>

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Informacije o farmakokinetici kolistimetat-natrijuma (KMN) i kolistina su ograničene. Ima naznaka da se farmakokinetika kritičnih pacijenata razlikuje od one u pacijentima s manje teškim fiziološkim poremećajima te one u zdravih dobrovoljaca. Sljedeći se podaci temelje na ispitivanjima u kojima su se koncentracije KMN-a/kolistina u plazmi određivale tekućinskom kromatografijom visoke djelotvornosti (engl. High performance liquid chromatography, HPLC).

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

Kod normalnih osoba nema resorpcija iz gastrointestinalnog trakta.

Tokom primjene putem atomizatora prijavljeni su različiti stepeni apsorpcije, a ovise o veličini čestica aerosola, u inhalacijskom sistemu i plućima. Studija na zdravim dobrovoljcima i na pacijentima s različitim stepenom infekcije pokazale su različite nivoe lijeka u serumu od nule do potencijalno terapijske koncentracije od 4mg/ml ili više. Stoga, treba imati na umu da postoji mogućnost sistemske apsorpcije prilikom liječenja pacijenata putem inhalacije.

Distribucija

Volumen distribucije kolistina kod zdravih dobrovoljaca je nizak i približno odgovara izvanstaničnoj tekućini. Volumen

distribucije značajno je povećan kod kritičnih pacijenata. Vezivanje za proteine je umjereno, a smanjuje se pri višim koncentracijama. Ako nema upale moždanih ovojnica, penetracija u cerebrospinalnu tekućinu je minimalna, ali se u slučaju upale moždanih ovojnica povećava.

I KMN i kolistin pokazuju linearnu farmakokinetiku u klinički relevantnom rasponu doza.

Eliminacija

Procjenjuje se da se kod zdravih ispitanika približno 30% kolistimetat-natrijuma pretvara u kolistin; njegov klirens ovisi o klirensu kreatinina, a kako se bubrežna funkcija smanjuje, veći udio KMN-a pretvara se u kolistin.

Kod pacijenata s vrlo slabom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina < 30 ml/min) opseg konverzije može

dosegnuti čak 60 do 70%.

KMN se pretežno eliminira kroz bubrege glomerularnom filtracijom. Kod zdravih ispitanika se 60% do 70% KMN-a izlučuje u neizmjenjenom obliku kroz mokraću unutar 24 sata.

Eliminacija aktivnoga kolistina nije u potpunosti okarakterizirana. Kolistin prolazi opsežnu reapsorpciju u bubrežnim tubulima te se može ukloniti nebubrežnim procesima ili bubrežnim metabolizmom, pri čemu je moguća akumulacija u bubrežima. Klirens kolistina smanjen je u slučaju oštećenja bubrežne funkcije, što može biti posljedica povećane konverzije KMN-a.

Prijavljeno je da poluživot kolistina kod zdravih ispitanika iznosi približno 3 sata, a kod pacijenata s cističnom fibrozom približno 4 sata, uz ukupan klirens od približno 3 l/sat. Prijavljeno je i da se kod kritičnih pacijenata

poluživot produžuje na približno 9-18 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Podaci o potencijalnoj genotoksičnosti su ograničeni, a podaci o karcinogenosti kolistimetat-natrijuma nedostaju. Kolistimetat-natrijum je pokazao da indukuje hromozomske aberacije kod ljudskih limfocita, in vitro. Ovo dejstvo može biti povezano sa smanjenjem mitotičkog indeksa, što je takođe primjećeno.

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 4,14 i 9,3 mg/kg rezultirao je talipes varus-om 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 bezbjedonosnih podataka od značaja koji bi bili dodatak bezbjedonosnim podacima dobijenim od pacijenata koji su bili izloženi kolistimetat-natrijumu i koji već nisu uključeni u druge dijelove ovog SmPC-a.

6.FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lijek nema pomoćnih supstanci.

6.2. Inkompatibilnost

Treba izbjegavati miješanje rastvora kolistimetat-natrijuma sa drugim infuzijama/injekcijama.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rekonstituisani rastvor za infuziju/ injekciju - pokazana je hemijska i fizička stabilnost tokom 28 dana ukoliko se rastvor čuva na 4°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba upotrijebiti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi čuvanja rastvora prije upotrebe su odgovornost korisnika. To obično ne bi trebalo da bude duže od 24 časa čuvano na 5°C, osim ako lijek nije rekonstituisan i rastvoren pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Otopina za inhaliranje:

Otopina za inhaliranje ima slične uslove čuvanja koji su gore navedeni. Pacijent koji sam sebi daje antibiotik putem atomizatora se mora savjetvat da primjeni otopinu odmah nakon pripreme. Ako to nije moguće, otopina ne bi trebala biti u hladnjaku (2°C-8°C) duže od 24 sata.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju. Za uslove čuvanja lijeka nakon rekonstitucije vidjeti odjeljak 6.3.

Parenteralna primjena:

Normalna doza za odrasle od 2 miliona jedinica potrebno je rastvoriti u 10-50 ml 0,9%-tnog natrij hlorida intravenske infuzije ili u vodi za injekcije do bistre otopine. Otopina je za jednokratnu upotrebu i preostala otopina se mora baciti.

Primjena putem inhalacije

Potrebna količina praška se otopi po mogućnosti u 2-4 ml 0,9%-tne otopine natrijevog hlorida i napuni se u atomizator. Također, može se koristiti voda za injekcije. Otopina može biti mutna te se može pjeniti ako se mučka. Za inhaliranje antibiotika najbolje je upotrijebiti atomizator s komprimiranim zrakom ili ultrazvučni atomizator. Prilikom primjene s prikladnim kompresorom, ovi atomizatori bi trebali stvarati većinu proizvoda u rasponu čestica za udisanje promjera veličine od 0,5 do 5 mikrona. Potrebno je držati se uputa proizvođača o primjeni i zaštiti atomizatora i kompresora.

Završni dio atomizatora se može izračiti ili se može staviti pročišćivač. Inhaliranje treba provoditi u dobro prozračenoj prostoriji.

Otopina je za jednokratnu upotrebu te se neiskorištena otopina mora baciti.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Alvobac 1.000.000 i.j.: Bočica od stakla tip I sa crvenim "flip off" zatvaračem. Spoljno pakovanje sadrži 1 ili 10 bočica.

Alvobac 2.000.000 i.j.: Bočica od stakla tip I sa svetlo ljubičastim "flip off" zatvaračem. Spoljno pakovanje sadrži

1 ili 10 bočica

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, DK-2300 Copenhagen, Danska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Xellia Pharmaceuticals ApS
Dalslandsgade 11, DK-2300 Copenhagen, Danska

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Alvogen Pharma d.o.o.
Ulica Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

△ ALVOBAC, 1 000 000 i.j., prašak za rastvor za injekciju ili infuziju: 04-07.3-2-10797/18 od 05.07.2019.

△ ALVOBAC, 2 000 000 i.j., prašak za rastvor za injekciju ili infuziju: 04-07.3-2-10692/18 od 05.07.2019.