

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOLİSTİPOL 4.500.000 IU IM/IV enjeksiyon ve inhalasyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 4.500.000 IU kolistin bazına eşdeğer 360 mg kolistimetat sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon.
Sarımsı beyaz liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KOLİSTİPOL, duyarlı gram negatif basillerden kaynaklanan akut ya da kronik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlı türlerinin neden olduğu enfeksiyonlarda endikedir. Bu antibiyotik *Proteus* veya *Neisseria* enfeksiyonlarında kullanılmaz. KOLİSTİPOL'un, aşağıdaki gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde klinik olarak etkinliği kanıtlanmıştır: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*.

KOLİSTİPOL, gram negatif organizmalara bağlı olduğu tahmin edilen ve gram negatif patojenik basillerden kaynaklanan ciddi enfeksiyonların başlangıç tedavisinde kullanılabilir.

İlaça dirençli bakteri gelişimini azaltmak ve KOLİSTİPOL'ün ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini sağlamak için KOLİSTİPOL, "sadece çoklu dirence sahip bakterilerin" neden olabileceğinden şüphelenilen veya kanıtlanan enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmalıdır.

Ayrıca KOLİSTİPOL, kistik fibrozisli hastalarda -çocuk hastalar da dahil- *Pseudomonas aeruginosa*'nın sebep olduğu akciğer enfeksiyonlarının tedavisinde inhalasyon yoluyla kullanılır ve aşağıdaki koşullarda endikedir:

- Hastanın semptomu olsun olmasın solunum yolu izolatlarında ilk defa *Pseudomonas aeruginosa* üremesi olması durumunda sistemik antibiyotik tedavisi ile birlikte uzun süreli inhale olarak
- *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonu olan 6 yaşın altındaki hastalarda semptomlar geliştiği takdirde uzun süreli inhale olarak
- Üreyen *Pseudomonas aeruginosa* suşunun tobramisine dirençli olduğu durumlarda uzun süreli inhale olarak.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:**Sistemik yol ile uygulama:**

Yükleme dozu: Kreatinin klirensinden bağımsız olarak, TÜM HASTALAR İÇİN; 150.000 IU/kg bir defada uygulanır ve 12 saat sonra idame dozu başlanır.

İdame dozu: Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için (kreatinin klirensi ≥ 70 mL/dk) günlük toplam doz 150.000 IU/kg/gün olacak şekilde hesaplanır. Toplam doz 2 veya 3'e bölünerek verilir. Önerilen maksimum günlük doz 14.250.000 IU'dır. Obez hastalarda doz ayarlaması ideal kiloya göre yapılacaktır.

Kistik fibröz IV doz: 90.000-240.000 IU/kg/gün'dür (ideal vücut ağırlığına göre hesaplanır, 3 eşit dozda 8 saatte bir uygulanır).

Uygulama sıklığı ve süresi:

Günde 2 ila 3 defada uygulanır. Genellikle en az 5 günlük tedavi süresi önerilir. Kistik fibrozisli hastalarda tedavi süresi, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre 6 aya kadar uzayabilir.

Uygulama şekli:**İntravenöz ya da intramüsküler kullanım:**

KOLİSTİPOL (4.500.000 IU/flakon), 2 mL enjeksiyonluk su ile çözülür. Sulandırılarak hazırlanan çözelti, 2.250.000 IU/mL kolistin baz aktivitesine eşdeğer konsantrasyonda kolistimetat sodyum içerir.

Köpük oluşumunu önlemek için rekonstitüsyon süresince yavaşça döndürülür.

Hazırlanan çözelti kullanılmadan önce partikül oluşumu ve renk değişimi için gözle kontrol edilmelidir. Berrak ve partikül içermeyen çözeltiler kullanılmalıdır.

İntratekal/intraventriküler uygulama:

Menenjit, intratekal veya intravenöz uygulama dozu: 300.000 IU/gün'dür (intratekal doz genellikle IV polimiksin ile birlikte verilir).

İnhalasyon yoluyla uygulama:

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının lokal tedavisinde 1.500.000-2.250.000 IU, nebülizör ile günde 2-3 defa, 3-4 mL serum fizyolojik içinde uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi veri yoktur. Bu hastalarda kolistimetat sodyum uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gereklidir. Böbrek fonksiyon yetmezliği bulunan hastalar için mevcut farmakokinetik veriler çok kısıtlıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozaj değişiklikleri aşağıdaki tabloda bulunmaktadır:

| Kreatinin klerensi (mL/dk) | Günlük toplam doz* | | Uygulama sıklığı |
|----------------------------|--------------------|---------------|--------------------|
| | Minimum | Maksimum | |
| 60 | 9.000.000 IU | 12.600.000 IU | 12 saatte bir defa |
| 50 | 7.875.000 IU | 11.025.000 IU | |
| 40 | 6.750.000 IU | 9.450.000 IU | |
| 30 | 5.625.000 IU | 7.875.000 IU | |
| 20 | 4.500.000 IU | 6.300.000 IU | |
| ≤ 10 | 3.375.000 IU | 4.725.000 IU | |

* Toplam günlük doz = Hedeflenen kan konsantrasyonu (mg/L) x [(1,5 x CrCl_n) + 30] (hedeflenen kan konsantrasyonları minimum dozlarda 75.000 IU/L ve maksimum dozlarda 105.000 IU /L olarak alınmıştır).

Dozlar 1,73 m² vücut yüzey alanına (VYA) sahip (ortalama 70 kg) bir bireye göre hesaplanmıştır. Tam bir hesaplama için VYA'ya göre düzeltilmiş kreatinin klirensi kullanılmalıdır (CrCl_n = CrCl x VYA/1,73 m²).

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda kullanılması gereken KOLİSTİPOL 4.500.000 IU IM/IV enjeksiyon ve inhalasyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü dozu ve doz aralığı aşağıdaki tabloda yer almaktadır:

| | |
|---|--|
| Hemodiyaliz | Hemodiyaliz yapılmayan günlerde günlük toplam 3.150.000 IU olarak 12 saatte bir uygulanır. Diyaliz günlerinde toplam 4.500.000 IU doz ikiye bölünür ve ilk yarısı hemodiyalizin son saatinde diğer yarısı da bundan 12 saat sonra uygulanır. |
| Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi (CAPD) | Günde tek doz 4.800.000 IU |
| Sürekli Renal Replasman Tedavisi (CRRT) | Ortalama serum kararlı hal konsantrasyonu 3,5 mcg/mL için toplam doz 20.160.000 IU'dır. Doz 12 saatte bir uygulanacak şekilde bölünür. |

Pediyatrik popülasyon:

Klinik çalışmalarda, kolistimetat sodyum pediyatrik popülasyon için kullanılmıştır. Yetişkinler ve pediyatrik popülasyonda benzer yan etkiler görülmesine rağmen, pediyatrik popülasyonda toksisitenin subjektif semptomları rapor edilmeyebilir. Bu yüzden, pediyatrik hastalar için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Anormal dağılım gösteren kistik fibrozisi olan hastalarda terapötik serum düzeylerini korumak için daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Kolistimetat sodyum ile, 65 yaş ve üzeri yaşlılarda yetişkinlerden farklı cevap alınıp alınmadığını tayin etmek için yapılan klinik çalışmalarda hasta sayısı yeterli değildir. Diğer bildirilen klinik çalışmalarda, yaşlılar ve yetişkinler arasında farklılıklar görülmemiştir. Genel olarak, en küçük doz aralığında başlanarak, düşük böbrek, karaciğer ve kalp fonksiyonlarının ve eşlik eden hastalığın veya diğer ilaç tedavisinin sıklık önemini belirterek geriyatrik popülasyon için doz seçiminde dikkatli olunması gerekir. KOLİSTİPOL'ün önemli bir bölümü

böbrekler ile atılır. Toksik reaksiyonların KOLİSTİPOL'e riski, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha büyük olabilir. Çünkü geriyatrik hastaların böbrek fonksiyonları daha düşüktür. Doz seçiminde önlem alınması gerekir ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Kolistimetat sodyum, kolistin veya formülasyonda bulunan herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Polimiksin B'ye karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tedavi altındaki patojenlerin kalan duyarlılıkları göz önünde bulundurularak mümkün olduğunda intravenöz kolistimetat sodyum başka bir antibakteriyel ajan ile beraber dikkatli uygulanmalıdır. İntravenöz kolistine karşı direnç gelişimi özellikle monoterapi olarak kullanıldığında ortaya çıktığından direnç oluşumunu önlemek için diğer antibakteriyellerle birlikte uygulanması ayrıca dikkate alınmalıdır.

İntravenöz kolistimetat sodyumun etkililiği ve güvenliliği hakkında sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Tüm alt popülasyonlarda önerilen dozlar sınırlı verilere (klinik ve farmakokinetik/farmakodinamik veriler) dayanmaktadır. Özellikle, yüksek doz (> 6MIU/gün) kullanımı ve yükleme dozun kullanımı ve özel popülasyonlar (böbrek yetmezliği olan hastalar ve pediyatrik popülasyon) için sınırlı güvenlik verileri bulunmaktadır. Kolistimetat sodyum, sadece daha yaygın olarak kullanılan başka antibiyotiklerin etkili veya uygun olmadığı durumlarda kullanılmalıdır.

Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi, tedavinin başında ve tedavi sırasında düzenli olarak tüm hastalarda yapılmalıdır. Kolistimetat sodyum dozu, kreatinin klirensine göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2). Hipovolemik olan veya potansiyel olarak nefrotoksik başka ilaç alan hastalarda kolistinden dolayı nefrotoksisite riski artar (Bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). Bazı çalışmalarda nefrotoksisitenin kümülatif doz ve tedavi süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Uzun süreli tedavi süresinin faydası, potansiyel olarak artmış renal toksisite riski ile dengelenmelidir.

1 yaşından küçük bebeklerde böbrek fonksiyonları tam olarak olgunlaşmadığı için bu yaş grubunda kolistimetat sodyum uygulandığında dikkat edilmesi önerilir. Ayrıca, kolistimetat sodyumun kolistine dönüşümü üzerine immatür böbrek ve metabolik fonksiyonun etkisi bilinmemektedir.

Alerjik reaksiyon durumunda, kolistimetat sodyum ile tedavi kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Doz aşımı veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun doğru azaltılmaması ile bağlantılı olabilen kolistimetat sodyumun yüksek serum konsantrasyonlarının yüzdeki parestezi, kas güçsüzlüğü, vertigo, geveleyerek konuşma, vazomotor dengesizlik, görme bozukluğu,

konfüzyon, psikoz ve apne gibi nörotoksik etkilere yol açtığı rapor edilmiştir. Doz aşımının belirtileri olan ekstremitelerde görülen perioral parestezi ve parestezi gözlemlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.9).

Kolistimetat sodyumun, nöro-musküler kavşakta asetil-kolinin presinaptik salınımını azalttığı bilinmektedir ve miyastenia gravis'li hastalarda, ancak çok açık bir şekilde gerek duyulması halinde ve azami dikkat ile kullanılmalıdır.

Kolistimetat sodyumun intramusküler uygulamasından sonra solunum durması rapor edilmiştir.

Bozulmuş böbrek fonksiyonu, kolistimetat sodyumun uygulanmasından sonra apne ve nöromusküler blokaj olasılığını artırır.

Porfirili hastalarda kolistimetat sodyum çok dikkatli kullanılmalıdır.

Antibiyotik ile ilişkili kolit ve psödomembranöz kolit neredeyse tüm anti-bakteriyel ajanlarla birlikte rapor edilmiştir ve kolistimetat sodyum ile oluşabilir. Ciddiyeti, hafif ile hayatı tehdit eden bir aralıkta olabilir. Kolistimetat sodyum kullanımı sırasında veya sonrasında diyare gelişen hastalarda bu tanıyı dikkate almak önemlidir (Bkz. Bölüm 4.8). Terapinin durdurulması ve Clostridium difficile için spesifik tedavinin uygulanması düşünülmelidir. Peristalsisi inhibe eden tıbbi ürünler verilmemelidir.

İntravenöz kolistimetat sodyum kan beyin bariyerini klinik açıdan önemli derecede geçmez. Menenjit tedavisinde intratekal ya da intraventricüler kolistimetat sodyum kullanımı, klinik araştırmalarda sistematik olarak araştırılmamış ve yalnızca olgu sunumlarıyla desteklenmiştir.

Pozolojiyi destekleyen veriler çok sınırlıdır. Kolistimetat sodyum uygulamasının en sık gözlenen yan etkisi aseptik menenjittir (Bkz. Bölüm 4.8).

İnhalasyon olarak kullanılan antibiyotiklerde bronkospazm oluşabilir. Bu durum uygun beta₂-agonisti kullanarak önlenabilir veya tedavi edilebilir. Eğer çok rahatsız ediciyse tedavi sonlandırılır.

KOLİSTİPOL, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani aslında sodyum içermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İntravenöz kolistimetat sodyumun potansiyel olarak nefrotoksik veya nörotoksik olan başka ilaçlarla eş zamanlı kullanımında çok dikkatli olunmalıdır.

Az deneyim olduğundan ve genel toksisite olasılığından dolayı diğer kolistimetat sodyum formülasyonları ile eş zamanlı kullanımında dikkatli olunmalıdır.

İn vivo etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Kolistimetat sodyumun aktif maddesine, kolistine

dönüşme mekanizması karakterize edilmemiştir. Böbrek nakilleri de dahil olmak üzere kolistin klirensinin mekanizması eşit derecede bilinmemektedir. Kolestimetat sodyum veya kolistin, insan hepatositlerinde in vitro çalışmalarda test edilen herhangi bir P450 (CYP) enzim aktivitesini (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 ve 3A4/5) indüklememiştir.

KOLİSTİPOL, renal taşıyıcı mekanizmalar için substratlar olarak bilinen ilaçlar ya da ilaç metabolize edici enzimleri indüklediği ya da inhibe ettiği bilinen ilaçlarla birlikte uygulandığında, potansiyel ilaç-ilac etkileşimleri dikkate alınmalıdır.

Kolistinin asetilkolin salınımı üzerindeki etkileri nedeniyle depolarizan olmayan kas gevşeticiler, etkileri uzatabileceğinden kolistimetat sodyum alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kolistimetat sodyum ile azitromisin ve klaritromisin gibi makrolidlerin veya norfloksasin ve siprofloksasin gibi florokinolonların birlikte uygulanması miyastenia gravisli hastalarda dikkatli yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Potansiyel olarak nörotoksik ve/veya nefrotoksik başka ilaçlarla ile kolistimetat sodyumun aynı zamanda kullanımından kaçınılmalıdır. Bunlara gentamisin, amikasin, netilmisin ve tobramisin gibi aminoglikozid antibiyotikler dahildir. Sefalosporin antibiyotikleri ile birlikte verilirse nefrotoksisite riski artabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

KOLİSTİPOL, çocuk doğurma potansiyel bulunan kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Yeterli veri olmadığı için çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar bu ilacı kullandıkları dönemde etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda kolistimetat sodyum kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur. İnsan gebeliklerinde yapılan tek doz çalışmaları, kolistimetat sodyumun plasenta bariyerini geçtiğini ve gebe hastalara tekrarlanan dozlar verilmesi halinde fetal toksisite riskinin olabileceğini göstermektedir. Hayvan çalışmaları, kolistimetat sodyumun üreme ve gelişim üzerindeki etkisi

bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3). Gebelikte kolistimetat sodyum ancak anneye sağlanan fayda fetusun potansiyel riskinden daha ağır basarsa kullanılmalıdır.

KOLİSTİPOL gebe bir kadına tıbbi zorunluluk durumunda risk yarar durumu göz önüne alınarak doktor kararı ile verilmelidir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

KOLİSTİPOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Kolistimetat sodyum anne sütüne geçmektedir. Emziren kadınlara sadece ihtiyaç duyulduğunda Kolistimetat sodyum uygulanmalıdır.

Kolistimetat sodyumun süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da KOLİSTİPOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KOLİSTİPOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Gerekli olmadıkça emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Kolistimetat sodyum ile uzun dönem hayvan karsinojenite çalışmaları ve genetik toksisite çalışmaları yapılmamıştır. 279.000 IU/kg/gün dozu verilen farelerdeki fertilité ve üreme yeteneği üzerinde yan etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KOLİSTİPOL ile tedavi sırasında baş dönmesi, konfüzyon ya da görme bozuklukları olasılığı ile birlikte nörotoksisite ortaya çıkabilir. KOLİSTİPOL kullanımı süresince araç ve makine kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Sistemik tedavi

Yan etki olasılığı yaş, böbrek fonksiyonu ve hastanın durumu ile ilişkili olabilir.

Kistik fibrozisli hastalarda hastaların %27'sinde nörolojik olaylar bildirilmiştir. Bunlar genellikle hafiftir ve tedavi sırasında veya tedaviden kısa bir süre sonra düzelir.

Nörotoksisite, aşırı doz, böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun düşürülememesi ve nöromüsküler bloke edici ilaçların veya benzer nörolojik etkilere sahip diğer ilaçların birlikte kullanılması ile ilişkili olabilir. Dozu azaltmak semptomları hafifletebilir. Etkiler, apne, geçici

duyu bozuklukları (yüzdeki paraestezi ve vertigo gibi) ve seyrek olarak vazomotor dengesizlik, geveleyerek konuşma, görme bozuklukları, konfüzyon veya psikozu içerebilir.

Normal renal fonksiyonu olan hastalarda tavsiye edilen dozların üstünde veya böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun düşürülmede başarısız olması veya diğer nefrotoksik ilaçların eş zamanlı kullanımı sonrasında renal fonksiyon üzerine istenmeyen etkiler rapor edilmiştir. Etkiler genellikle tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir.

Önerilen doz limitleri içinde tedavi edilen kistik fibrozisli hastalarda nefrotoksisite seyrek olarak görülmektedir (%1'den az). Hastaneye yatmış kistik fibrozisi olmayan ciddi derecede hastalarda, hastaların yaklaşık %20'sinde nefrotoksisite bulguları bildirilmiştir.

Ciltte kızarıklık ve ilaç ateşi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Eğer bunlar ortaya çıkarsa, tedavi durdurulmalıdır.

Enjeksiyon bölgesinde lokal tahriş oluşabilir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü ve anjiyoödem gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Yüz, ağız ve peri-oral paraestezi, baş ağrısı ve kas güçsüzlüğü gibi nörotoksisite

Bilinmiyor: Baş dönmesi, ataksi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kaşıntı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Artan kan kreatinin ve/veya üre ve/veya azalmış kreatinin renal klirensi ile ortaya çıkan böbrek yetmezliği

Seyrek: Böbrek yetmezliği

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

İnhalasyon tedavisi:

Ağız veya boğaz ağrısı bildirilmiştir ve *Candida albicans* enfeksiyonuna veya aşırı duyarlılığa bağlı olabilir. Deri döküntüsü de aşırı duyarlılığı gösterebilir, eğer bu gerçekleşirse tedavi kesilmelidir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Deri döküntüsü gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük, göğüste sıkışma, bronkokonstriksiyon veya bronkospazm

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Boğaz ağrısı ve ağız ağrısı.

Kolistimetat sodyum ile tedavide deri döküntüsü gibi hipersensitivite reaksiyonları ortaya çıkarsa ilaç geri çekilmelidir.

İnhalasyon uygulaması:

İnhalasyon ile öksürme ve bronkospazm oluşabilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı, böbrek yetersizliği, kas güçsüzlüğü, apne, baş dönmesi, geveleyerek konuşma, vazomotor dengesizlik, görme bozukluğu, konfüzyon ve psikoz ile olası solunum durmasına yol açabilen nöromusküler blokajla sonuçlanabilir. Doz aşımı aynı zamanda azalan idrar çıkışı ve artmış serum BUN ve kreatinin konsantrasyonları ile karakterize akut böbrek yetmezliğine de neden olabilir.

Özel bir antidot yoktur, destekleyici tedavi ile tedavi edilir. Kolistinin eliminasyon oranını arttırmak için önlemler, ör. mannitol diürez, uzamış hemodiyaliz veya periton diyalizi denenebilir, ancak etkinliği bilinmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım için antibakteriyeller, Polimiksinler
ATC kodu: J01XB01

Etki mekanizması

Kolistin, polimiksin grubuna ait bir siklik polipeptid antibakteriyel ajandır. Polimiksin antibiyotikleri, hücre membranına zarar vererek çalışırlar ve oluşan fizyolojik etkiler bakteri için öldürücüdür. Polimiksinler, hidrofobik dış membranı olan Aerobik Gram-negatif bakteriler için seçicidir.

Direnç

Dirençli bakteri, etanolamin veya aminoarabinos ile bağlanarak lipopolisakkaritlerin fosfat gruplarının değişimi ile karakterize olurlar. *Proteus mirabilis* ve *Burkholderia cepacia* gibi dirençli Gram negatif bakteriler, etanolamin veya aminoarabinos ile fosfolipidlere tam bağlanma gösterir.

Kolistimetat (polimiksin E) ve polimiksin B arasında çapraz direnç beklenebilir. Polimiksinlerin etki mekanizması diğer antibiyotiklerden farklı olduğundan, tek başına yukarıdaki mekanizma ile kolistin ve polimiksine oluşan direncin, diğer ilaç sınıflarına karşı oluşması beklenmeyebilir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik bağlantısı

Polimiksinlerin duyarlı bakteriler üzerinde konsantrasyona bağlı bakterisid etkisi olduğu bildirilmiştir. fAUC/MIC'in klinik etkinlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

| EUCAST Kesilme Noktaları | Duyarlı (S) | Dirençli (R) ^a |
|---------------------------|-------------|---------------------------|
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 2$ | $R > 2 \text{ mg/L}$ |
| <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 2$ | $R > 2 \text{ mg/L}$ |
| <i>Pseudomonas spp</i> | $S \leq 4$ | $R > 4 \text{ mg/L}$ |

^a 2-3 MIU x 3 dozuna bir Kesme Noktası uygulanır. Bir yükleme dozu (9 MIU) gerekebilir.

Duyarlılık

Kazanılmış direnç prevalansı coğrafi olarak ve seçilen türler için zamanla değişebilir ve dirençle ilgili yerel bilgiler özellikle şiddetli enfeksiyonları tedavi ederken istenir. Direncin yerel yaygınlığı en azından bazı enfeksiyon türlerinde ajanların yararlanması şüpheli olduğu zaman, gerekli ise uzman tavsiyesi aranmalıdır.

| |
|---|
| Yaygın duyarlı türler |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenza</i> <i>Klebsiella spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Kazanılmış direnç sorunu olabilecek türler |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans (formerly Alcaligenes xylosoxidans)</i> |
| Özünde dirençli organizmalar |
| <i>Burkholderia cepacia and related species.</i> <i>Proteus species</i> <i>Providencia species</i> <i>Serratia species</i> |

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Kolistimetat sodyum beyaz veya hemen hemen beyaz, kokusuz ve nem çekici tozdur. Suda çok çözünür, alkolde az çözünür ve pratik olarak aseton ve eterde çözünmez.

Emilim:

Kolistimetat sodyum ve kolistinin farmakokinetiği ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Kritik hastalardaki farmakokinetiğin, daha az ciddi fizyolojik bozukluğu olanlardan ve sağlıklı gönüllülerde olanlardan farklı olduğuna dair göstergeler vardır. Aşağıdaki veriler kolistimetat sodyum/kolistin plazma konsantrasyonlarını belirlemek için YBSK kullanılan çalışmalara dayanmaktadır.

Kolistimetat sodyum infüzyonundan sonrasında, aktif olmayan ön ilaç aktif kolistine dönüşür.

Kolistinin plazma konsantrasyonları pikinin, kritik hastalardaki kolistimetat sodyum uygulamasından 7 saat sonra olduğu gösterilmiştir.

Gastrointestinal sistemden emilim, normal bireyde kayda değer ölçüde görülmez.

Nebülizasyon ile verildiğinde, aerosol partikül büyüklüğüne, nebülizatör sistemine ve akciğer durumuna bağlı olarak değişken emilim rapor edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde ve çeşitli enfeksiyonları olan hastalarda yapılan çalışmalarda, sıfırdan serum potansiyeli 4 mg/L veya daha fazla olan potansiyel terapötik konsantrasyonlara ulaşıldığı rapor edilmiştir. Bu nedenle, inhalasyon yoluyla hastaları tedavi ederken sistemik absorpsiyon olasılığı akılda bulundurulmalıdır.

Dağılım:

Sağlıklı deneklerde kolistinin dağılım hacmi düşüktür ve yaklaşık olarak hücre dışı sıvıya (ESS) karşılık gelir. Kritik hastalıklardaki dağılım hacmi uygun şekilde genişletilmiştir. Protein bağlanması orta derecedir ve daha yüksek konsantrasyonlarda azalır. Meningeal inflamasyonun yokluğunda, beyin omurilik sıvısına (BOS) penetrasyon minimaldir, ancak meningeal inflamasyon varlığında artar.

Hem kolistimetat sodyum hem de kolistin, klinik olarak doz aralığı ile ilişkili lineer farmakokinetik gösterir.

Eliminasyon:

Sağlıklı deneklerde kolistimetat sodyumun yaklaşık %30'unun kolistine dönüştüğü, klirensinin kreatinin klirensine bağlı olduğu ve böbrek fonksiyonu azaldığı için, kolistimetat sodyumun daha büyük bir kısmının kolistine dönüştüğü tahmin edilmektedir. Böbrek fonksiyonu çok zayıf olan hastalarda (kreatinin klirensi <30 ml/dak), dönüşümün boyutu %60 ila %70 gibi yüksek olabilir. Kolistimetat sodyum, ağırlıklı olarak glomerüler filtrasyon yoluyla böbrekler tarafından elimine edilir. Sağlıklı deneklerde, kolistimetat sodyumun %60 ila %70'i 24 saat içinde idrarda değişmeden atılır.

Aktif kolistinin eliminasyonu eksik olarak karakterize edilir. Kolistin, geniş renal tübüler reabsorpsiyona uğrar ve renal birikim potansiyeli ile ya renal olmayan yolla temizlenir ya da renal metabolizmaya uğrayabilir. Kolistin klirensi, muhtemelen artan kolistimetat sodyum dönüşümüne bağlı olarak böbrek yetmezliğinde azalır.

Sağlıklı deneklerde ve kistik fibrozisli olanlarda kolistinin yarı ömrü sırasıyla yaklaşık 3 saat ve 4 saat civarındadır ve toplamda yaklaşık 3 L/saat toplam klirens ile bildirilmiştir. Kritik hastalarda, 9-18 saat civarında uzayan yarılanma ömrü bildirilmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kolistimetat sodyumun doğrusal olup olmadığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

KOLİSTİPOL'ün önemli bir bölümü böbrekler ile atıldığından böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve gerekli önlemler alınarak kontrol altında kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Yetişkinler ve pediyatrik popülasyonda benzer yan etkiler görülmesine rağmen, pediyatrik popülasyonda toksisitenin subjektif semptomları rapor edilmeyebilir. Bu nedenle, pediyatrik hastalar için yakın klinik izleme tavsiye edilir.

Geriyatrik popülasyon:

KOLİSTİPOL'ün önemli bir bölümü böbrekler ile atıldığından toksik reaksiyonların KOLİSTİPOL'e riski, böbrek yetmezliği olan hastalarda daha büyük olabilir. Ayrıca geriyatrik hastaların böbrek fonksiyonları daha düşüktür. Bu yüzden doz seçiminde önlem alınması gerekir ve böbrek fonksiyonları izlenmelidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kolistimetat sodyum için potansiyel genotoksisite verileri sınırlıdır ve karsinojenite verileri bulunmaz. Kolistimetat sodyum, insan lenfositlerinde *in vitro* kromozomal bozukluğa neden olmuştur. Bu etki önceden incelenen mitotik içerikteki azalma ile ilgili olabilir.

Farelerde ve sıçanlarda reproduksiyon toksisite çalışmaları, teratojenik özellik içermez. Fakat; organogenez süresince intramüsküler olarak 4,15 ve 9,3 mg/kg kolistimetat sodyum verilen tavşanlarda sırasıyla fetüsün %2,6 ve %2,9'unda talipes varusda oluşmuştur. Bu dozlar 0,5 ve 1,2 kez maksimum günlük insan dozudur. Buna ek olarak, artan emilim 9,3 mg/kg'da oluşmuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

KOLİSTİPOL çözeltisi başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır. KOLİSTİPOL çözeltisine eritromisin, tetrasiklin ya da sefalotin sodyum gibi diğer antibiyotiklerin ilavesi çökeltiye neden olabilir.

6.3. Raf ömrü

İlk açılmadan önce raf ömrü: 24 ay.

Rekonstitüsyon sonrası raf ömrü: 7 gün.

İnfüzyon çözeltisinin 24 saat içinde kullanılması gereklidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüsyon çözeltisi buzdolabında (2-8°C) saklanır ve 7 gün içinde kullanılır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı bromobutil kauçuk tıpa üzerine flip-off kapak ile kapatılmış renksiz 10 ml hacimli Tip I cam flakon ve 2 ml enjeksiyonluk su içeren renksiz Tip I cam ampul ile birlikte.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

İNTRAVENÖZ KULLANIM

Aralıklı Direk Kullanım: Toplam günlük dozun yarısı 3-5 dakika süresince her 12 saatte bir yavaşça IV olarak enjekte edilir.

Aralıksız İnfüzyon: Toplam dozun yarısı 3-5 dakika süresince yavaşça IV olarak enjekte edilir. KOLİSTİPOL'ün toplam günlük dozun kalan yarısı aşağıdaki çözeltilerden birisine eklenir:

- % 0,9 NaCl
- % 0,9 NaCl'de % 5 dekstroz
- Suda % 5 dekstroz
- % 0,45 NaCl'de % 5 dekstroz
- % 0,225 NaCl'de % 5 dekstroz
- Laktat ringer çözeltisi
- % 10'luk invert şeker çözeltisi

KOLİSTİPOL ile birlikte diğer ilaçların kullanımı veya yukarıda adı geçen infüzyon çözeltiler ile birlikte kullanımı için önerilen önemli bir bilgi yoktur.

Günlük toplam dozun diğer yarısı başlangıç dozundan 1-2 saat sonra, yavaş intravenöz olarak 22-23 saat süresince uygulanır. Böbrek fonksiyonu bozukluğu durumunda, böbrek yetmezliği derecesine bağlı olarak infüzyon sıklığı azaltılır.

İntravenöz çözeltinin seçimi ve kullanılan hacmi, sıvı ve elektrolit yönetiminin gereklilikleri ile belirlenir.

Kolistimetat sodyum içeren infüzyon çözeltisi yeni hazırlanmalı ve 24 saat içinde kullanılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş
Vakıflar OSB Mahallesi, Sanayi Caddesi No:22/1
Ergene/TEKİRDAĞ
Tel: 0282 675 14 04
Faks: 0282 675 14 05
e-mail: info@polifarma.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2018/138

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ