

## KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COLİTİM 150 mg im/iv enjeksiyonluk ve inhalasyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon, 150 mg kolistin bazına eşdeğer 315,25 mg kolistimetat sodyum içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz içeren flakon.

Beyaz-beyazımsı renkte liyofilize toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

COLİTİM, 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. COLİTİM'in, aşağıdaki gram negatif organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisinde klinik olarak etkinliği kanıtlanmıştır: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*.

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

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

Ayrıca COLİTİM, 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; 5 mg/kg bir defada uygulanır ve 12 saat sonra idame dozu başlanır.

*İdame dozu:* Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için (kreatinin klirensi  $\geq 70$  mL/dk) günlük toplam doz 5 mg/kg/gün olacak şekilde hesaplanır. Toplam doz 2 veya 3'e bölünerek verilir. Önerilen maksimum günlük doz 475 mg'dır. Obez hastalarda doz ayarlaması ideal kiloya göre yapılacaktır.

*Kistik fibröz IV doz:* 3-8 mg/kg/gündür (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 hastalardaki tedavi süresi, hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre 6 aya kadar uzayabilir.

##### **Uygulama şekli:**

##### İntravenöz ya da intramüsküler kullanım:

COLİTİM (150 mg/flakon), 2.0 ml enjeksiyonluk su ile çözülür. Sulandırılarak hazırlanan çözelti, 75 mg/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/İntraventriküler uygulama:

*Menenjit, intratekal veya intravenöz uygulama dozu:* 10 mg/gündür (intratekal doz genellikle IV polimiksin ile birlikte verilir).

##### İnhalasyon yoluyla uygulama:

Alt solunum yolu enfeksiyonlarının lokal tedavisinde 50-75 mg, 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 bir doz ayarlaması yoktur.

### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen dozaj değişiklikleri aşağıdaki tabloda bulunmaktadır:

Kreatinin klirensi (mL/dk)	Günlük toplam doz*		Uygulama sıklığı
	Minimum	Maksimum	
60	300 mg	420 mg	12 saatte bir defa
50	262.5 mg	367.5 mg	
40	225 mg	315 mg	
30	187.5 mg	262.5 mg	
20	150 mg	210 mg	
:S 10	112.5 mg	157.5 mg	

\*Toplam günlük doz= Hedeflenen kan konsantrasyonu (mg/L) x [1.5 x CrCl<sub>n</sub>] + 30] (hedeflenen kan konsantrasyonları minimum dozlarda 2.5 mg/L ve maksimum dozlarda 3.5 mg/L olarak alınmıştır). Dozlar 1.73m<sup>2</sup> vücut yüzey alanına (VYA) sahip (ortalama 70kg) bir bireye göre hesaplanmıştır. Tam bir hesaplama için VYA'ya göre düzeltilmiş kreatinin klirensi kullanılmalıdır (CrCl<sub>n</sub> = CrCl x VYA/1.73 m<sup>2</sup>).

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda kullanılması gereken COLİTİM 150 mg i.m./i.v. enjeksiyonluk ve inhalasyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz ve çözücü'nün dozu ve doz aralığı aşağıdaki tabloda yer almaktadır:

Hemodiyaliz	Hemodiyaliz yapılmayan günlerde günlük toplam 105 mg olarak 12 saatte bir uygulanır. Diyaliz günlerinde toplam 150 mg 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 160 mg
Sürekli Renal Replasman Tedavisi (CRRT)	Ortalama serum kararlı hal konsantrasyonu 3.5 µg/mL için toplam doz 672 mg'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 değildi. 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. COLİTİM'in önemli bir bölümü böbrekler ile atılır. Toksik reaksiyonların COLİTİM'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 sodyuma veya formülasyonda bulunan herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Nefrotoksisite oluşabilir ve nefrotoksisite büyük bir olasılıkla, kolistimetat sodyumun doza bağlı etkisidir. Nefrotoksisitenin bu belirtileri, antibiyotiğe son verilmesini takiben düzelir. Solunum durması, kolistimetat sodyumun intramüsküler kullanımını takiben rapor edilmiştir. Böbrek fonksiyon bozukluğu, kolistimetat sodyum kullanımını takiben apne ve nöromüsküler blokaj ihtimalini artırır. Bu nedenle, önerilen doz şemasını takip etmek önemlidir.

COLİTİM dahil hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) rapor edilmiştir ve hafiften şiddetli diyare ile fatal kolit aralığında olabilir.

*C. difficile*, CDAD gelişimine katkıda bulunan toksin A ve B'yi üretir. Hipertoksin üreten *C. difficile*, morbidite ve mortalite artışına neden olur. Bu enfeksiyonların antimikrobiyal tedaviye cevap vermesi güç olduğundan, kolektomiye gereksinim olabilir. Antibiyotik kullanımını takiben diyare gözlenen tüm hastalarda CDAD, göz önünde bulundurulmalıdır. Antibakteriyel ajanları kullanımından sonra iki aydan fazla CDAD oluşumu gözlenmişse, dikkatli tıbbi takip gereklidir.

Eğer CDAD'dan şüphelenilirse veya kesinleştirilirse, *C. difficile*'ye direk etkili olmayan devam edilen antibiyotik kullanımının kesilmesi gerekebilir. Klinik müdahale olarak uygun sıvı ve elektrolit yönetimi, protein süplementasyonu, *C. difficile*'nin antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirmenin tayin edilmesi gerekir.

COLİTİM, böbrekler yolu ile atıldığından böbrek fonksiyon bozukluğu ihtimali oluştuğunda dikkatli kullanılması gerekir. İleri yaşlarda böbrek fonksiyon düşüklüğü göz önünde bulundurulmalıdır.

Böbrek yetmezliği durumunda COLİTİM kullanılabilir fakat; önlem alınması gerekir ve bozukluk derecesi oranında dozajın azaltılması gerekir. Böbrek atılım kapasitesinin eksikliğinde COLİTİM kullanımı, yüksek serum seviyelerine yol açacaktır ve böbrek fonksiyon bozukluğu oluşabilir. Farkına varılmazsa akut böbrek yetersizliği, böbrek iflası ve antibiyotiğin vücutta ilave konsantrasyonu ile toksik seviyelerine ulaşabilir. Bu noktada, nöromüsküler birleşme yerlerinde sinir iletimi bozukluğu oluşabilir ve kas zayıflığı ve apne meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişimini belirten işaretler su şekildedir: idrara çıkmada azalma, BUN ve serum kreatininde artış ve kreatinin klerensinde azalma. Böbrek fonksiyon bozukluğunu belirten semptomlar oluşursa COLİTİM ile tedavi hemen sonlandırılmalıdır. Ancak, ilaca tekrar başlamak gerekiyorsa, ilacın plazma seviyeleri düştükten sonra doz ayarlaması yapılmalıdır.

Bakteriyal enfeksiyondan veya profilaktik endikasyondan şüphelenilmesinin veya kanıtlanmasının eksikliğinde COLİTİM tedavisi için, hastaya yarar sağlamak olası değildir ve ilaca dirençli bakterinin gelişim riski artar.

İnhalasyon olarak kullanılan antibiyotiklerde bronkospazm oluşabilir. Bu durum uygun beta<sub>2</sub>-agonisti kullanarak önlenabilir veya tedavi edilebilir. Eğer çok rahatsız ediciyse tedavi sonlandırılır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Mevcut diğer antibiyotiklerin (aminoglikozidler ve polimiksin) nöromüsküler birleşme yerinde sinir iletimini engellediği rapor edilmiştir. Bu rapor edilen aktiviteye dayanarak, önlem alınmadığı sürece COLİTİM ile birlikte verilmemelidir.

Kürariform kas gevşeticiler (ör: tübokürrarin) ve eter, süksinilkolin, galamin, dekametonyum dahil diğer ilaçlar ve sodyum sitrat, nöromüsküler blokaj etkisini artırır ve COLİTİM ile tedavi olan hastalarda mutlak önlem ile kullanılması gerekir.

Sodyum sefalotin, COLİTİM'in nefrotoksisitesini artırabilir. Sodyum sefalotin ve COLİTİM'in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

#### **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)

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. COLİTİM gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

### Gebelik dönemi

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

### Laktasyon dönemi

Kolistimetat sodyumun insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Kolistimetat sodyumun süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da COLİTİM tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve COLİTİM tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

### Üreme yeteneği/Fertilite:

Kolistimetat sodyum ile uzun dönem hayvan karsinojenite çalışmaları ve genetik toksisite çalışmaları yapılmamıştır. 9.3 mg/kg/gün dozu verilen farelerdeki fertilite ve üreme yeteneği üzerinde yan etki görülmemiştir.

## 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

COLİTİM kullanımı süresince araç ve makine kullanılmamalıdır. Çünkü gelip geçici nörolojik rahatsızlıklar görülebilir. Bunlar: baş dönmesi ve konuşma bozukluğudur. Dozun azaltılması semptomları bastırılabilir. Tedavinin sonlandırılmasına gerek yoktur fakat; bazı hastaların yakından izlenmesi gerekir.

## 4.8 İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ile  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10.000$  ile  $< 1/1.000$ ), çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Vertigo, baş dönmesi, konuşma bozukluğu

### Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Solunum durması, apne

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Gastrointestinal bozukluk

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Ürtiker

## **Böbrek ve idrar hastalıkları:**

Yaygın: Nefrotoksisite

## Inhalasyon uygulaması:

Inhalasyon 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Kolistimetat sodyum ile doz aşımı, parestezi, letarji, şaşkınlık, baş dönmesi, ataksi, nistagmus, konuşma bozukluğu ve apne niteliğinde nöromusküler blokaja sebep olabilir. Solunum kası felci, apne, solunum durmasına yol açabilir.

COLİTİM ile doz aşımı, akut böbrek yetmezliği ve idrara az çıkmaya sebep olabilir, BUN ve kreatinin serum konsantrasyonlarını artırabilir.

Doz aşımı durumunda, kolistimetat sodyum tedavisinin durdurulması ve destekleyici önlemlerden yararlanması gerekir.

Doz aşımı durumunda, kolistimetat sodyumun hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile giderilip giderilemeyeceği bilinmemektedir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Polimiksinler

ATC kodu: J01XB01

Kolistimetat sodyum, *Bacillus polymyxa* subspecies *colistinus*'dan türetilen siklik polipeptid antibiyotiktir ve polimiksin grubuna aittir. Polimiksin antibiyotikleri, hücre membranına zarar vererek çalışan katyonik ajanlardır. Oluşan fizyolojik etkiler bakteriyi öldürür. Polimiksinler, hidrofobik dış membranı olan Gram-negatif bakteriler için seçicidir. Etkili olduğu aerobik gram-negatif mikroorganizmalar: *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii*.

Dirençli bakteri, etanolamin veya aminoarabinos ile bağlanarak lipopolisakaritlerin 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 sodyum ve polimiksin B arasında çapraz direnç beklenebilir. Polimiksinlerin etki mekanizması diğer antibiyotiklerden farklı olduğundan, yukarıdaki tek mekanizma ile kolistin ve polimiksine, diğer ilaç sınıflarına direnç oluşması beklenmeyebilir.

## **5.2 Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

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

#### Emilim:

Kolistimetat sodyum, gastrointestinal kanaldan emilmez ve parenteral olarak verilmelidir. Kolistimetat sodyum olarak 150 mg kolistinin im kullanımını takiben, antimikrobiyal aktivitenin doruk serum konsantrasyonlarına 2 saatte ve 5-7µg/ml'de erişilir.

Kolistimetat sodyumun iv kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin doruk serum konsantrasyonları daha yüksektir fakat; ilacın im kullanımı ile elde edilenden daha hızlı düşer.

#### Dağılım:

Kolistimetat sodyumun im/iv kullanımını takiben, santral sinir sistemi, sinoviyal, plevral ve perikardiyal sıvılar haricinde vücut dokularına geniş oranda dağılır. Kolistinin %50'sinden fazlasının serum proteinlerine bağlandığı bildirilmiştir.

#### Biyotransformasyon:

Kolistimetat sodyum, kolistine (*in vivo*) dönüştürülür. Dozun %80'i, idrarda değişmeden bulunabilir ve safraya atılımı yoktur. Değişmeden kalan ilacın dokularda inaktive edildiği varsayılabilir. Mekanizması bilinmez.

#### Eliminasyon:

Kolistimetatın önemli bir kısmı böbrekler yolu ile atılır ve bir kısmı da hidrolize uğrayarak kolistine dönüşür. Veriliştikten sonraki ilk 8 saat içinde %40 oranında, 24 saat içinde ise %80 oranında idrarda tespit edilir. Kolistimetat sodyumun im/iv kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin plazma yarılanma ömrü, normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlerde 1.5 - 8 saat olarak bildirilmiştir. Kolistimetat sodyumun kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin serum konsantrasyonlarının çocuklarda yetişkinlerden daha hızlı düştüğü görülür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda serum konsantrasyonları daha uzundur ve yarılanma ömrü uzar. Bazı anüri hastalarında kolistimetat sodyum kullanımı ile antimikrobiyal aktivitenin yarılanma ömrü, 2 - 3 gün olarak bildirilmiştir.



### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Kolistimetat sodyumun doğrusal olup olmadığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Böbrek yetmezliği:

COLİTİM'in 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:

COLİTİM'in önemli bir bölümü böbrekler ile atıldığından toksik reaksiyonların COLİTİM'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 güvenilirlik 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 sırasında intramüsküler olarak 4.15 ve 9.3 mg/kg kolistimetat sodyum verilen tavşanlarda sırasıyla fetüsün %2.6 ve %2.9'unda talipes varus 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**

Toz flakon: sodyum hidroksit

Çözücü ampul: enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

COLİTİM çözeltisi başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır. COLİTİM 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: 25°C'de 24 saat, 2-8°C'de 7 gün

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Enjeksiyonluk su içinde 25°C'de 24 saat süre ile ve 2-8°C'de 7 gün süre ile kullanılır.

%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 içinde 25°C'de 24 saat süre ile kullanılır.

Nebülizasyon için kullanılan 3ml ve 4ml %0.9 NaCl içinde 25°C'de 24 saat ve 2-8°C'de 7 gün süre ile kullanılır.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Her ambalaj bir adet flakon ile bir adet ampul içermektedir.

Flakon: plastik başlıklı alüminyum flip-off kapak ve bromobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış, 10 ml renksiz, şeffaf Tip-I cam flakon

Ampul: enjeksiyonluk su içeren 2 ml renksiz, şeffaf Tip-I cam ampul

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

##### **İNTRAVENÖZ KULLANIM**

*Aralıklı direkt kullanım:* Toplam günlük dozun yarısı 3-5 dakika süresince her 12 saatte bir yavaşça iv olarak enjekte edilir.

*Aralıksız infüzyon:* Toplam dozun yarısı 3-5 dakika süresince yavaşça iv olarak enjekte edilir.

COLİTİM'in 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

COLİTİM 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.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Centurion İlaç San ve Tic. A.Ş.  
Beşiktaş/İstanbul

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI) :**

2019/31

**9. LK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ**