

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 384,6 mg kolistimetat sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:

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.

İlaca 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, nebulizör 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 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.

Geriatrik 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 geriatrik

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 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 nöromusküler blokaj ihtimalini artırır. Bu nedenle, önerilen doz şemasını takip etmek önemlidir.

KOLİSTİPOL 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 direkt 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.

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

Böbrek yetmezliği durumunda KOLİSTİPOL kullanılabilir fakat; önlem alınması gerekir ve bozukluk derecesi oranında dozajın azaltılması gerekir. Böbrek atılım kapasitesinin eksikliğinde KOLİSTİPOL 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, nöromusküler birleşme yerlerinde sinir iletimi bozukluğu oluşabilir ve kas zayıflığı ve apne meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğunun gelişimini belirten işaretler şu şekildedir: idrara çıkmada azalma, BUN ve serum kreatininde artış ve kreatinin klerensinde azalma. Böbrek fonksiyon bozukluğunu belirten semptomlar oluşursa KOLİSTİPOL 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 KOLİSTİPOL tedavisi için, hastaya yarar sağlamak olası değildir ve ilaca dirençli bakterinin gelişim riski artar.

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. İçerdiği dozu nedeniyle herhangi bir uyarıya gerek yoktur.

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 KOLİSTİPOL ile birlikte verilmemelidir.

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

Sodyum sefalotin, KOLİSTİPOL'ün nefrotoksisitesini artırabilir. Sodyum sefalotin ve KOLİSTİPOL'ün 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 (bkz.bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. KOLİSTİPOL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

KOLİSTİPOL 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 KOLİSTİPOL tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve KOLİSTİPOL tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

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

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

KOLİSTİPOL kullanımı süresince araç ve makine kullanılmamalıdır. Çünkü gelip geçici nörolojik rahatsızlıklar görülebilir. Bunlar: baş dönmesi ve konuşma bozukluğu. 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 ($\geq 1/100$ 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)

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 yolu 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 (TUFAM)'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

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.

KOLİSTİPOL 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 yararlanılması 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 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 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 kolistin IM kullanımını takiben, antimikrobiyal aktivitenin doruk serum konsantrasyonlarına 2 saatte ve 5-7 mcg/mL'de erişilir.

Kolistimetat sodyumun IV kullanımını takiben antimikrobiyal aktivitenin doruk serum konsantrasyonları daha yüksektir fakat; ilacın IM kullanımını 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. Kolistin %50'sinden fazlasının serum proteinlerine bağlandığı bildirilmiştir.

Biyotransformasyon:

Kolistimetat sodyum, kolistine (*in vivo*) dönüştürülür. Dozun %80'i, ürede değişmeden bulunabilir ve safra salgısı bulunmaz. Bu durumdan, değişmeden kalan ilacın dokularda inaktif olduğu anlaşılır. 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:

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, pediatrik 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 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 süresince intramüsküler olarak kolistimetat sodyum verilen 4,15 ve 9,3 mg/kg'daki tavşanlarda sırasıyla fetüsün %2,6 ve %2,9'da talipes varusda oluşmuştur. Bu dozlar 0,5 ve 1,2 kez maksimum günlük insan dozudur. Buna ek olarak, artan emilim 9,3 mg/kg'dakinde 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'nin 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'un 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