

COLISTIN/NORMA®

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ

COLISTIN/NORMA®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.000.000 Διεθνείς Μονάδες colistimethate sodium.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Colistin/Norma® ενδείκνυται για την αντιμετώπιση σοβαρών λοιμώξεων οι οποίες προκαλούνται από Gram (-) βακτηρίδια (όταν οι δοκιμασίες ευαισθησίας υποδηλώνουν ότι αυτές προκαλούνται από ευαίσθητα στελέχη), συμπεριλαμβανομένων και αυτών του κατώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού συστήματος, όταν οι πιο διαδεδομένοι συστηματικοί αντιβακτηριδιακοί παράγοντες αντενδείκνυται ή είναι αναποτελεσματικοί λόγω της ανθεκτικότητας των βακτηριδίων σε αυτούς.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Συστηματική Θεραπεία

Το Colistin/Norma® μπορεί να χορηγηθεί ως 50ml ενδοφλέβια έγχυση για μία περίοδο 30 λεπτών. Οι ασθενείς που φέρουν ολικά εμφυτεύσιμη φλεβική συσκευή πρόσβασης (TIVAD) μπορούν να ανεχτούν έγχυση 2 εκατομμυρίων μονάδων σε 10 ml, ελάχιστης διάρκειας 5 λεπτών (βλέπε παράγραφο 6.6).

Η δόση καθορίζεται από τη σοβαρότητα και τον τύπο της λοίμωξης, την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη νεφρική λειτουργία του ασθενή.

Συνιστάται γενικά, ελάχιστη διάρκεια θεραπείας 5 ημερών. Για την θεραπεία των αναπνευστικών επιδεινώσεων σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται έως και 12 ημέρες.

Παιδιά: 50.000 μονάδες/kg/ημέρα με μέγιστη δόση 75.000 μονάδες/kg/ ημέρα. Η συνολική ημερήσια δόση πρέπει να διαιρεθεί σε τρεις δόσεις που χορηγούνται σε διαστήματα οκτώ ωρών.

Ενήλικες (συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων): Η συνήθης συνολική ημερησία δόση κυμαίνεται μεταξύ 6.000.000 και 9.000.000 μονάδων. Ασθενείς με κυστική ίνωση απαιτούν τις υψηλότερες συνιστώμενες δόσεις με σκοπό τη διατήρηση θεραπευτικών επίπεδων του φαρμάκου στον ορό του αίματος. Σε σοβαρές λοιμώξεις, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, συνιστάται ημερήσια συνολική δόση 9.000.000 μονάδων.

Φαρμακοκινητικά δεδομένα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς συνηγορούν υπέρ της χορήγησης αρχικής δόσης φόρτισης. Για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, η αρχική δόση φόρτισης (με ανώτερο όριο τις 9.000.000 μονάδες) μπορεί να υπολογισθεί από τον παρακάτω τύπο:

Δόση φόρτισης = επιθυμητή συγκέντρωση κολιστίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση x σωματικό βάρος x 60.000

Η επόμενη δόση (πρώτη δόση της θεραπείας συντήρησης) πρέπει να χορηγηθεί 24 ώρες μετά τη δόση φόρτισης,

Η επιθυμητή συγκέντρωση κολιστίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση, εξαρτάται από την MIC του μικροοργανισμού (της οποίας πρέπει να είναι ανώτερη), τη θέση και τη βαρύτητα της λοίμωξης. Ως τιμή του σωματικού βάρους χρησιμοποιείται η μικρότερη των τιμών που αντιστοιχούν στο ιδανικό ή στο πραγματικό βάρος.

Επί παραδείγματι, σε ασθενή βάρους 67Kg με σοβαρή λοίμωξη από μικροβιακό στέλεχος με MIC = 1mg/liter και επιθυμητή συγκέντρωση κολιστίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση = 2 mg/liter, η δόση φόρτισης είναι περίπου 8.000.000 μονάδες.

Νεφρική βλάβη: Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι $<70 \text{ ml/min/1,73m}^2$ η απαιτούμενη συνολική ημερησία δόση (μετά τη δόση φόρτισης), εκφραζόμενη σε εκατομμύρια μονάδες colistimethate sodium (με ανώτερο όριο τις 9.000.000 μονάδες), μπορεί να εκτιμηθεί με την εφαρμογή του παρακάτω τύπου:

Συνολική ημερησία δόση = επιθυμητή συγκέντρωση κολιστίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση x (1,5 x κάθαρση κρεατινίνης + 30) x 30.000

Στον τύπο αυτό η κάθαρση κρεατινίνης εκφράζεται σε ml/min/1,73m^2 .

Επί παραδείγματι, σε ασθενή με σοβαρή λοίμωξη από μικροβιακό στέλεχος με MIC = 1mg/liter και επιθυμητή συγκέντρωση κολιστίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση = 2 mg/liter, που έχει κάθαρση κρεατινίνης = $40 \text{ ml/min/1,73m}^2$, η συνολική ημερησία δόση είναι 5.400.000 μονάδες.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $<10 \text{ ml/min/1,73m}^2$, το διάστημα μεταξύ των δόσεων πρέπει να είναι 12 ώρες. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης $>10 \text{ ml/min/1,73m}^2$, το διάστημα μεταξύ των δόσεων μπορεί να είναι 12 ή 8 ώρες.

Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση, την ημέρα που δεν γίνεται αιμοκάθαρση, η συνολική ημερησία δοσολογία είναι 900.000 μονάδες για κάθε 1mg/liter επιθυμητής συγκέντρωσης κολιστίνης στο πλάσμα στη σταθερή κατάσταση. Άρα, στο προηγούμενο παράδειγμα, αν ο ασθενής ήταν αιμοκαθαίρομενος η συνολική ημερησία δόση, την ημέρα που δεν γίνεται αιμοκάθαρση, θα ήταν 1.800.000 μονάδες, χορηγούμενες σε δύο δόσεις των 900.000 μονάδων, ανά 12ωρο). Την ημέρα που γίνεται αιμοκάθαρση, εάν η δόση χορηγηθεί μετά το πέρας της συνεδρίας, τότε πρέπει να είναι κατά 30% μεγαλύτερη της δόσης που δίδεται την ημέρα που δεν γίνεται αιμοκάθαρση (περίπου 1.200.000 μονάδες, στο παραπάνω παράδειγμα). Εάν η δόση χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της τελευταίας ώρας της συνεδρίας τότε πρέπει να είναι κατά 50% μεγαλύτερη της δόσης που δίδεται την ημέρα που δεν γίνεται αιμοκάθαρση (1.350.000 μονάδες, στο παραπάνω παράδειγμα).

Σε ασθενείς υπό συνεχή νεφρική υποκατάσταση (CRRT: CVVHD και CVVH) η δοσολογία είναι περίπου 5.700.000 μονάδες (χορηγούμενες σε δύο ή τρεις διαιρεμένες δόσεις) για κάθε 1mg/liter επιθυμητής συγκέντρωσης κολιστίνης στο πλάσμα, στη σταθερή κατάσταση. Ειδικά σε αυτή τη κατηγορία ασθενών η συνιστώμενη δόση φθάνει, συνήθως, αυτή των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

4.3. Αντενδείξεις:

Υπερευαισθησία στο colistimethate sodium (Κολιστίνη) ή στην πολυμυξίνη Β.

Σε ασθενείς με μυασθένεια.

4.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις και προειδοποιήσεις κατά τη χρήση:

Χρήση με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία.

Νεφροτοξικότητα ή νευροτοξικότητα μπορεί να παρατηρηθεί στην περίπτωση υπέρβασης της συνιστώμενης παρεντερικής δόσης.

Χρήση με προσοχή σε νεφρική βλάβη (βλέπε παράγραφο 4.2- Δοσολογία και τρόπος χορήγησης). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να αξιολογείται και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Η συγχορήγηση του colistimethate sodium με άλλα φάρμακα που παρουσιάζουν νευροτοξική ή/και νεφροτοξική δυναμική πρέπει να αποφεύγεται. Σε αυτά συμπεριλαμβάνονται οι αμινογλυκοσίδες (γενταμικίνη, αμικασίνη, νετιλμικίνη και τομπραμυκίνη). Επίσης μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας εάν συγχορηγείται με κεφαλοσπορίνες, βανκομυκίνη, διουρητικά και μη στερινοειδή αντιφλεγμονώδη.

Τα μυοχαλαρωτικά φάρμακα πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν colistimethate sodium.

4.6. Κύηση και γαλουχία:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση colistimethate sodium σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες εφάπαξ δόσεως σε έγκυες γυναίκες δείχνουν ότι το colistimethate sodium διαπερνά τον πλακούντα και μπορεί να υπάρξει κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας, αν χορηγούνται επαναλαμβανόμενες δόσεις, σε έγκυες ασθενείς. Μελέτες σε πειραματόζωα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την επίδραση του colistimethate sodium στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3- Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια). Το colistimethate sodium πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο όταν το όφελος για την μητέρα αντισταθμίζει το πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Το colistimethate sodium εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Το colistimethate sodium πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο όταν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παρεντερική χορήγηση colistimethate sodium μπορεί να προκληθεί νευροτοξικότητα με πιθανότητα εμφάνισης ίλιγγου, σύγχυσης ή οπτικών διαταραχών. Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα εάν εμφανιστούν αυτές οι επιδράσεις.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συστηματική Θεραπεία

Η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να σχετίζεται με την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία και την γενική κατάσταση του ασθενή.

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν αναφερθεί νευρολογικές επιδράσεις σε ποσοστό μέχρι 27% των ασθενών. Αυτές είναι γενικώς ήπιες και υποχωρούν κατά τη διάρκεια ή σύντομα μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Η νευροτοξικότητα μπορεί να σχετίζεται με υπερδοσολογία, με αστοχία μείωσης της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και με τη συγχορήγηση είτε νευρομυοχαλαρωτικών φαρμάκων είτε άλλων φαρμάκων με παρόμοιες νευρολογικές επιδράσεις. Η μείωση της δόσης μπορεί να αναστείλει τα συμπτώματα. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται ζάλη, μυϊκή αδυναμία, άπνοια, παραισθησία προσώπου (η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια), ίλιγγος, αγγειοκινητική αστάθεια, διαταραχή στην ομιλία, διαταραχές στην όραση και στην ακοή, σύγχυση, σπασμοί, αταξία και ψευδαισθήσεις.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στη νεφρική λειτουργία έχουν αναφερθεί, συνήθως μετά από χρήση δόσεων υψηλότερων των συνιστώμενων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, λόγω αστοχίας μείωσης της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είτε μετά από συγχορήγηση με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Ως παράγοντες κινδύνου για νεφροτοξικότητα έχουν αναφερθεί ή μεγάλη ηλικία, η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, η υπολευκωματιναιμία και η συγχορήγηση με νεφροτοξικά φάρμακα (βλέπε 4.5). Τα συμπτώματα είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της θεραπείας.

Σε ασθενείς με κυστική ίνωση που τους χορηγούνται δόσεις μέσα στα συνιστώμενα όρια, η νεφροτοξικότητα φαίνεται να είναι σπάνια (λιγότερο από 1%). Σε σοβαρά περιστατικά, σε ασθενείς χωρίς κυστική ίνωση, έχουν αναφερθεί ενδείξεις νεφροτοξικότητας σε ποσοστά που κυμαίνονταν από 6% έως 55% των ασθενών.

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων των δερματικών αναφυλαξιών και του φαρμακογενούς πυρετού. Εάν αυτά εμφανιστούν πρέπει να διακοπεί η θεραπεία. Μπορεί να εμφανιστεί τοπική ενόχληση στην περιοχή της έγχυσης.

4.9. Υπερδοσολογία:

Η υπερδοσολογία μπορεί να έχει επιπτώσεις στη νευρομυϊκή αναστολή η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία, άπνοια, και πιθανή αναπνευστική προσβολή. Η υπερδοσολογία μπορεί επίσης να προκαλέσει οξεία νεφρική ανεπάρκεια που χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή ούρων και αυξανόμενες συγκεντρώσεις ουρίας και κρεατινίνης στον ορό.

Δεν υπάρχει κανένα συγκεκριμένο αντίδοτο, αντιμετωπίζεται με συμπτωματική θεραπευτική αγωγή. Μέτρα για να αυξηθεί το ποσοστό αποβολής της colistin π.χ. η επαγωγή διούρησης με μαννιτόλη, η παρατεταμένη αιμοδιάλυση ή η περιτοναϊκή διάλυση μπορούν να δοκιμαστούν, αλλά η αποτελεσματικότητα δεν είναι γνωστή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιβιοτικά για συστηματική χορήγηση.
ATC: J01XB01.

Μηχανισμός δράσης

Το colistimethate sodium είναι κυκλικό πολυπεπτιδικό αντιβιοτικό που παράγεται από το στέλεχος του *Bacillus polymyxa* var. *colistinus* και ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών. Τα αντιβιοτικά της ομάδας των πολυμυξινών είναι κατιονικοί παράγοντες που δρουν καταστρέφοντας την μεμβράνη των κυττάρων, με αποτέλεσμα τη θανάτωση των μικροοργανισμών. Οι πολυμυξίνες είναι εκλεκτικές για τα Gram (-) βακτηρίδια που έχουν υδροφοβική εξωτερική μεμβράνη.

Αντοχή

Τα ανθεκτικά βακτηρίδια χαρακτηρίζονται από την τροποποίηση των φωσφορικών ομάδων του λιποπολυσακχαρίτη όπου γίνεται αντικατάσταση με αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη. Τα ενδογενώς ανθεκτικά Gram (-) βακτηρίδια, όπως ο *Proteus mirabilis* και η *Burkholderia cepacia*, παρουσιάζουν πλήρη αντικατάσταση των φωσφορικών λιπιδίων τους από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη.

Διασταυρούμενη Αντοχή

Αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ του colistimethate sodium και της πολυμυξίνης B. Δεδομένου ότι ο μηχανισμός δράσης των πολυμυξινών είναι

διαφορετικός από αυτόν άλλων αντιβιοτικών, η αντίσταση στο colistin και την πολυμυξίνη, μόνο βάση του ανωτέρω μηχανισμού, δεν αναμένεται να οδηγήσει σε αντίσταση σε άλλες κατηγορίες φαρμάκων.

Όρια ευαισθησίας

Η ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC) που προσδιορίζει την ευαισθησία του βακτηριδίου στο colistimethate sodium είναι σύμφωνα με τη EUCAST $\leq 4\text{mg/l}$ για την *Pseudomonas aeruginosa* και $\leq 2\text{mg/l}$ για τα *Acinetobacter spp.* Σύμφωνα με το CLSI, για όλους τους μικροοργανισμούς, είναι $\leq 2\text{mg/l}$.

Ευαισθησία

Η επικράτηση της επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη. Ως εκ τούτου, είναι επιθυμητές τοπικές πληροφορίες για την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα κατά τη θεραπεία των βαριάς μορφής λοιμώξεων. Ανάλογα με τις ανάγκες, όταν η τοπική επικράτηση της ανθεκτικότητας είναι τέτοια που η χρησιμότητα του colistimethate sodium, τουλάχιστον σε μερικούς τύπους λοιμώξεων, είναι αμφισβητήσιμη, πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών.

Συνήθως ευαίσθητα είδη

Acinetobacter species

Citrobacter species

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή μπορεί να είναι πρόβλημα

Enterobacter species

Klebsiella species

Εγγενώς ανθεκτικοί μικροοργανισμοί

Brucella species

Burkholderia cepacia και σχετικά είδη.

Neisseria species

Proteus species

Providencia species

Serratia species

Αναερόβιοι μικροοργανισμοί

Όλοι οι Gram (+) μικροοργανισμοί.

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Απορρόφηση

Η απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα δεν λαμβάνει χώρα σε αξιόλογη έκταση σε φυσιολογικό άτομο.

Όταν χορηγείται με εκνεφωτή, έχει αναφερθεί μεταβλητή απορρόφηση που μπορεί να εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος, το σύστημα του εκνεφωτή και την κατάσταση των πνευμόνων. Μελέτες σε υγιείς εθελοντές και σε ασθενείς με διάφορες λοιμώξεις έχουν δείξει επίπεδα συγκέντρωσης στον ορό από μηδέν μέχρι τις ενδεχομένως θεραπευτικές συγκεντρώσεις των 4mg/l ή περισσότερο.

Κατανομή

Μετά από χορήγηση σε ασθενείς με κυστική ίνωση 7,5 mg/kg/day (1mg = 30.000 μονάδες) σε ισόποσες δόσεις που δόθηκαν με ενδοφλέβια έγχυση για 30min σε “steady state” μελέτη, η C_{max} υπολογίστηκε σε 23±6 mg/l, ενώ η C_{min} στις 8 ώρες ήταν 4,5±4mg/l. Σε μια άλλη μελέτη σε παρόμοιους ασθενείς κατόπιν χορήγησης 2 εκατομμυρίων μονάδων κάθε 8 ώρες για 12 ημέρες, η C_{max} υπολογίστηκε σε 12,9 mg/l (5,7 - 29,6 mg/l) και η C_{min} σε 2,76 mg/l (1,0 - 6,2 mg/l). Σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε εφάπαξ έγχυση 150mg (2 εκατομμύρια μονάδες περίπου) τα μέγιστα επίπεδα στον ορό (18 mg/l) παρατηρήθηκαν 10 λεπτά μετά από την έγχυση. Η πρωτεϊνική δέσμευση είναι χαμηλή. Οι πολυμυξίνες παραμένουν στο ήπαρ, στα νεφρά, στον εγκέφαλο, στην καρδιά και στους μυς. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με κυστική ίνωση ο "steady state" όγκος κατανομής υπολογίστηκε 0,09 L/kg.

Βιομεταβολισμός

Το colistimethate sodium μετατρέπεται σε βάση “in vivo”. Επειδή το 80% της δόσης μπορεί να ανακτηθεί αμετάβλητο στα ούρα, και δεν υπάρχει καμία χολική έκκριση, μπορεί να θεωρηθεί ότι το υπόλοιπο φάρμακο αδρανοποιείται στους ιστούς. Ο μηχανισμός είναι άγνωστος.

Αποβολή

Η κύρια οδός αποβολής μετά από παρεντερική χορήγηση είναι η νεφρική απέκκριση με το 40% της παρεντερικής δόσης να ανακτάται στα ούρα μέσα σε 8 ώρες και περίπου το 80% σε 24 ώρες. Επειδή το colistimethate sodium εκκρίνεται στα ούρα, σε νεφρική βλάβη απαιτείται μείωση της δόσεως, για την αποτροπή συσσώρευσης. Βλέπε παράγραφο 4.2.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιείς ενήλικους ο χρόνος ημίσειας αποβολής είναι περίπου 1,5 ώρες. Μελέτη σε ασθενείς με κυστική ίνωση στους οποίους χορηγήθηκε μια εφάπαξ ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών ο χρόνος ημίσειας αποβολής ήταν 3,4 ± 1,4 ώρες. Σε φαρμακοκινητικές μελέτες που μετρήθηκαν ξεχωριστά τα επίπεδα της colistin methanesulfonate (προφάρμακο) και της colistin (ενεργό φάρμακο), με τη χρήση νεότερων χρωματογραφικών μεθόδων, ο χρόνος ημίσειας ζωής της colistin κυμαινόταν από 9,1 έως 13 ώρες, και ήταν αντιστρόφως ανάλογος της κάθαρσης κρεατινίνης.

Η αποβολή του colistimethate sodium μετά από εισπνοή δεν έχει μελετηθεί. Σε μελέτη ασθενών με κυστική ίνωση δεν κατέστη δυνατή η ανίχνευση colistimethate sodium στα ούρα μετά από εισπνοή 1 εκατομμυρίου μονάδων δύο φορές την ημέρα, για 3 μήνες.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του colistimethate sodium εμφανίζονται να είναι παρόμοιες στα παιδιά και τους ενήλικους, συμπεριλαμβανομένων των ηλικιωμένων, υπό τον όρο ότι η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Περιορισμένα στοιχεία είναι διαθέσιμα για τη χορήγηση σε νεογέννητα όπου εκλαμβάνεται ότι οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες είναι παρόμοιες με αυτές στα παιδιά και στους ενήλικους. Όμως, σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, η πιθανότητα υψηλότερων συγκεντρώσεων στο αίμα και ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής, ούτως ώστε να ελέγχονται τα επίπεδα στον ορό.

5.3. Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:

Στοιχεία για πιθανή γενετοξικότητα είναι περιορισμένα και στοιχεία καρκινογένεσης δεν υπάρχουν για το colistimethate sodium. Το colistimethate sodium έχει δείξει ότι προκαλεί χρωμοσωματικές μεταλλάξεις στα ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, “in vitro”. Αυτή η επίδραση μπορεί να σχετίζεται με τη μείωση του μιτωτικού δείκτη, που έχει επίσης παρατηρηθεί.

Οι αναπαραγωγικές μελέτες τοξικότητας στους αρουραίους και τα ποντίκια δεν κατέδειξαν τερατογενετικές ιδιότητες. Εντούτοις, το colistimethate sodium που χορηγήθηκε ενδομυϊκά κατά τη διάρκεια οργανογένεσης σε κουνέλια, σε δόσεις των 4,15 και 9,3 mg/kg οδήγησε σε vagus talipes σε ποσοστό 2,6 και 2,9% των εμβρύων, αντίστοιχα. Αυτές οι δόσεις είναι 0,5 και 1,2 φορές της μέγιστης καθημερινής δόσης για τον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1. Έκδοχα: Κανένα.

6.2. Ασυμβατότητες:

Οι μικτές εγχύσεις, ενέσεις και διαλύματα για εισπνοή που εμπεριέχουν colistimethate sodium πρέπει να αποφεύγονται.

6.3. Διάρκεια ζωής:

Πριν το άνοιγμα: 36 μήνες

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:

Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Το φιαλίδιο πρέπει να διατηρείται μέσα στο χάρτινο κουτί.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα ή δέκα ή τριάντα γυάλινα φιαλίδια σφραγισμένα με πώμα flip off και φύλλο οδηγιών χρήσεως.

6.6. Οδηγίες χρήσης-χειρισμός:

Παρασκευή διαλύματος για παρεντερική χορήγηση

Η συνήθης δόση του 1 εκατομμυρίου μονάδων πρέπει να διαλύεται σε 10-50ml διαλύματος 0,9% χλωριούχου νατρίου, για έγχυση ή σε ενέσιμο ύδωρ ώστε να προκύπτει καθαρό διάλυμα. Το διάλυμα είναι μόνο για μια χρήση και κάθε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

NORMA ELLAS A.E.

Μενάνδρου 54,10431 Αθήνα.

τηλ: 210 52 22 282 Φαξ: 210 52 41 368

<http://www.normahellas.gr>

email: info@[normahellas.gr](mailto:info@normahellas.gr)

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

11. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ