ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

COLISTIN/NORMA®
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (SPC)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή
Colistin/Norma® 2.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ
Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1.000.000 ή 2.000.000 διεθνείς μονάδες (I.U.) νατριούχου κολιστιμεθάτης (colistimethate sodium).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ
Κόνις για ενέσιμο διάλυμα.
Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.
Κόνις για διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή.
Κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις
Το **Colistin/Norma®** μέσω παρεντερικής χορήγησης ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά, συμπεριλαμβανομένων των νεογνών, για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε επιλεγμένα αερόβια Gram-αρνητικά παθογόνα σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1).

Το **Colistin/Norma®** μέσω εισπνοής ενδείκνυται για τη διαχείριση χρόνιων πνευμονικών λοιμώξεων ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών που οφείλονται στη *Pseudomonas aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
Η χορηγούμενη δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συνυπολογίζουν τη σοβαρότητα της λοίμωξης, καθώς και την κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η δόση εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες (I.U.) νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS). Ένας πίνακας μετατροπής από δόση CMS εκφρασμένη σε I.U. σε δόση εκφρασμένη σε mg CMS, καθώς και σε mg δραστικότητας βάσης κολιστίνης (colistin base activity, CBA) παρατίθεται στο τέλος αυτής της παραγράφου.

<u>Δοσολογία</u>
Οι ακόλουθες συστάσεις δοσολογίας γίνονται με βάση περιορισμένα πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4):

Ενήλικες και έφηβοι
4 Δόση συντήρησης 9 MIU/ημέρα σε 2 – 3 διαιρεμένες δόσεις.

Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, θα πρέπει να χορηγείται μια δόση φόρτισης 9 MIU.

Δεν έχει καθορισθεί το καταλληλότερο χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβήσει από τη δόση φόρτισης μέχρι την πρώτη δόση συντήρησης.

Η μοντελοποίηση υποδεικνύει ότι σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία ενδέχεται, σε μερικές περιπτώσεις, να απαιτούνται δόσεις φόρτισης και συντήρησης έως και 12 MIU. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία με τέτοιες δόσεις είναι εξαιρετικά περιορισμένη και η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η δόση φόρτισης εφαρμόζεται σε ασθενείς με φυσιολογική ή μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι πολύ περιορισμένα.

Οι ακόλουθες προσαρμογές της δόσης προτείνονται ως καθοδήγηση.

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min:

Συνιστάται χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	**Συνολική ημερήσια δόση**
< 50 – 30	5,5 – 7,5 MIU
< 30 – 10	4,5 – 5,5 MIU
< 10	3,5 MIU

MIU = εκατομμύρια IU

Αιμοδιύλιση και συνεχής αιμο(δια)διήθηση
Η κολιστίνη φαίνεται να απομακρύνεται με συμβατική αιμοδιάλυση και συνεχή φλεβοφλεβική αιμο(δια)διήθηση (CVVHF, CVVHDF). Υπάρχουν εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα από πληθυσμιακές μελέτες φαρμακοκινητικής σε πολύ μικρούς αριθμούς ασθενών υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Δεν μπορούν να γίνουν κατηγορηματικές συστάσεις δοσολογίας. Μπορούν να θεωρηθούν τα ακόλουθα ενδεχόμενα δοσολογικά σχήματα.

Αιμοδιύλιση (ΑΔ)
Ημέρες χωρίς ΑΔ: 2,25 MIU/ημέρα (2,2 – 2,3 MIU/ημέρα).
Συνιστάται χορήγηση δύο φορές ημερησίως.
Ημέρες με ΑΔ: 3 MIU/ημέρα, χορηγούμενα μετά τη συνεδρία ΑΔ.

CVVHF/CVVHDF
Όπως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται χορήγηση τρεις φορές ημερησίως.

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται νατριούχος κολιστιμεθάτη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι
Δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα δεδομένα που υποστηρίζουν το δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα. Κατά την επιλογή της δόσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική ωριμότητα. Η δόση θα πρέπει να βασίζεται στο βάρος σώματος χωρίς το λίπος.

Παιδιά ≤ 40 kg
75.000 – 150.000 IU/kg/ημέρα διαιρεμένες σε 3 δόσεις.

Για παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg, θα πρέπει να θεωρείται το ενδεχόμενο χρήσης της δοσολογικής σύστασης για ενήλικες.

Σε παιδιά με κυστική ίνωση έχει αναφερθεί χρήση δόσεων > 150.000 IU/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη χρήση ή το μέγεθος της δόσης φόρτισης σε παιδιά σε κρίσιμη κατάσταση.

Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις σε παιδιά με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Ενδορραχιαία και ενδοκοιλιακή χορήγηση (ΚΝΣ)

Με βάση περιορισμένα δεδομένα συστήνεται σε ενήλικες η ακόλουθη δόση:

Ενδοκοιλιακή οδός
125.000 IU/ημέρα
Οι ενδορραχιαία χορηγούμενες δόσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις συνιστώμενες για ενδοκοιλιακή χρήση.

Δεν μπορεί να γίνει συγκεκριμένη δοσολογική σύσταση για την ενδορραχιαία και την ενδοκοιλιακή οδό χορήγησης σε παιδιά.

Τρόπος χορήγησης
Το **Colistin/Norma®** 1.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα χορηγείται με ένεση. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με έγχυση στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή στην κοιλότητα του υπεζωκότος. Για την παρασκευή των διαλυμάτων (βλέπε παράγραφο 6.6).

Το **Colistin/Norma®** 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα προς έγχυση και το **Colistin/Norma®** 2.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση χορηγείται ενδοφλεβίως μέσω αργής έγχυσης σε διάστημα 30 – 60 λεπτών.

Οι ασθενείς που φέρουν ολικά εμφυτεύσιμη φλεβική συσκευή πρόσβασης (TIVAD) μπορούν να ανεχθούν (bolus) ένεση μέχρι 2 εκατομμύρια μονάδες σε 10ml, ελάχιστης διάρκειας 5 λεπτών (βλέπε παράγραφο 6.6).

Σε υδατικό διάλυμα, η νατριούχος κολιστιμεθάτη υδρολύεται προς τη δραστική ουσία κολιστίνη. Για την προετοιμασία της δόσης, ειδικά όταν απαιτείται συνδυασμός περισσότερων φιαλιδίων, πρέπει να γίνει ανασύσταση της απαιτούμενης δόσης με χρήση άσηπτης τεχνικής (βλ. παράγραφο 6.6).

Πίνακας μετατροπής δόσης:
Στην ΕΕ, η δόση νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται μόνο εκφρασμένη σε διεθνείς μονάδες (IU). Η επισήμανση του φιαλιδίου αναφέρει τον αριθμό IU ανά φιαλίδιο.

Έχει παρατηρηθεί σύγχυση και δοσολογικά σφάλματα λόγω των διαφορετικών εκφράσεων της δόσης σε όρους ισχύος. Στις ΗΠΑ και σε άλλα μέρη του κόσμου, η δόση εκφράζεται ως χιλιοστόγραμμα δραστικότητας βάσης κολιστίνης (mg CBA).

Ο ακόλουθος πίνακας μετατροπής έχει σκοπό την πληροφόρηση και οι τιμές πρέπει να θεωρούνται ονομαστικές και προσεγγιστικές μόνο.

Πίνακας μετατροπής CMS

Ισχύς		**≈ μάζα CMS (mg)***
IU	**≈ mg CBA**	
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Ονομαστική ισχύς της φαρμακευτικής ουσίας = 12.500 IU/mg

ΕΙΣΠΝΟΗ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΟΣ

Συνιστάται η νατριούχος κολιστιμεθάτη (CMS) να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρών με την κατάλληλη εμπειρία στη χρήση της.

Δοσολογία

Η δοσολογία μπορεί να προσαρμοστεί ανάλογα με τη σοβαρότητα της κατάστασης και την κλινική ανταπόκριση.

Συνιστώμενο εύρος δόσης:

Χορήγηση μέσω εισπνοής

Ενήλικες, έφηβοι και παιδιά ηλικίας ≥ 2 ετών
1 – 2 MIU δύο έως τρεις φορές την ημέρα (μέγ. 6 MIU/ημέρα).

Παιδιά ηλικίας < 2 ετών
0,5 – 1 MIU δύο φορές την ημέρα (μέγ. 2 MIU/ημέρα).

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι σχετικές οδηγίες αναφορικά με τα θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της διάρκειας της θεραπείας, της περιοδικότητας και της συγχορήγησης άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων.

Ηλικιωμένοι
Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη.

Νεφρική δυσλειτουργία
Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία
Η προσαρμογή της δόσης δεν θεωρείται απαραίτητη.

Τρόπος χορήγησης

Για χρήση δια εισπνοής.
Σε υδατικό διάλυμα, η νατριούχος κολιστιμεθάτη υδρολύεται προς τη δραστική ουσία κολιστίνη. Για ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμού των ανασυσταμένων διαλυμάτων, βλ. παράγραφο 6.6.

Εάν λαμβάνονται και άλλες θεραπείες, θα πρέπει να λαμβάνονται με τη σειρά που έχει συστήσει ο γιατρός.

Για τον πίνακα μετατροπής δόσης ανατρέξτε παραπάνω.

4.3. Αντενδείξεις:
Υπερευαισθησία στη νατριούχο κολιστιμεθάτη (Κολιστίνη) ή στην πολυμυξίνη Β.

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:
Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχορήγησης ενδοφλέβιας νατριούχου κολιστιμεθάτης με έναν άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα, όποτε αυτό είναι δυνατό, λαμβάνοντας υπόψη τις ευαισθησίες του παθογόνου (ή των παθογόνων) υπό θεραπεία. Καθώς έχει αναφερθεί η ανάπτυξη αντοχής στην ενδοφλέβια κολιστίνη ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχορήγησης με άλλο αντιβακτηριακό, προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνισης αντοχής.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβιας νατριούχου κολιστιμεθάτης. Οι συνιστώμενες δόσεις σε όλους τους υποπληθυσμούς βασίζονται σε περιορισμένα δεδομένα (κλινικά και φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά). Συγκεκριμένα, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης υψηλών δόσεων (> 6 MIU/ημέρα) και της χρήσης δόσης φόρτισης, καθώς και για ειδικούς πληθυσμούς (ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ο παιδιατρικός πληθυσμός). Η νατριούχος κολιστιμεθάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν άλλα, συχνότερα συνταγογραφούμενα, αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά ή κατάλληλα.

Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία στην αρχή της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς. Η δόση νατριούχου κολιστιμεθάτης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που είναι υπογκαιμικοί ή όσοι λαμβάνουν άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για νεφροτοξικότητα από την κολιστίνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η νεφροτοξικότητα συσχετίζεται με την αθροιστική δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Το όφελος μιας παρατεταμένης διάρκειας θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι της δυνητικά αυξημένης επικινδυνότητας για νεφρική τοξικότητα.

Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται νατριούχος κολιστιμεθάτη σε βρέφη ηλικίας < 1 έτους, καθώς η νεφρική λειτουργία δεν είναι πλήρως ώριμη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επιπλέον, δεν είναι γνωστή η επίδραση της ανώριμης νεφρικής και μεταβολικής λειτουργίας στην μετατροπή της νατριούχου κολιστιμεθάτης σε κολιστίνη.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με νατριούχο κολιστιμεθάτη και να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

Έχει αναφερθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις νατριούχου κολιστιμεθάτης στον ορό, οι οποίες ενδέχεται να συσχετίζονται με υπερδοσολογία ή παράλειψη μείωσης της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οδήγησαν σε νευροτοξικές δράσεις, όπως παραισθησία στο πρόσωπο, μυϊκή αδυναμία, ίλιγγο, μη καθαρή εκφορά λόγου, αγγειοκινητική αστάθεια, διαταραχές της όρασης, σύγχυση, ψύχωση και άπνοια. Θα πρέπει να διενεργείται

παρακολούθηση για περιστοματική παραισθησία και παραισθησία στα άκρα, καθώς αποτελούν σημεία υπερδοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Είναι γνωστό ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη μειώνει την προσυναπτική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη, και, σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με τη μέγιστη προσοχή και μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης έχει αναφερθεί αναπνευστική ανακοπή. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άπνοιας και νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης.

Η νατριούχος κολιστιμεθάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία.

Κολίτιδα που συσχετίζεται με αντιβιοτικά και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχουν αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβακτηριακούς παράγοντες και ενδέχεται να παρουσιαστούν με τη νατριούχο κολιστιμεθάτη. Η σοβαρότητα τους μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να θεωρηθεί το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια κατά ή μετά τη χρήση νατριούχου κολιστιμεθάτης (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και χορήγησης ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile*. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον εντερικό περισταλτισμό.

Η ενδοφλέβια χορηγούμενη νατριούχος κολιστιμεθάτη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η χρήση ενδορραχιαίας ή ενδοκοιλιακής χορήγησης νατριούχου κολιστιμεθάτης στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας δεν έχει ερευνηθεί συστηματικά σε κλινικές δοκιμές και υποστηρίζεται μόνο από αναφορές περιστατικών. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη δοσολογία είναι πολύ περιορισμένα. Η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης CMS ήταν η άσηπτη μηνιγγίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

Βρογχόσπασμος μπορεί να προκληθεί από την εισπνοή αντιβιοτικών. Αυτό μπορεί να προληφθεί ή να αντιμετωπισθεί με την κατάλληλη χρήση β_2-αγωνιστή. Σε περίπτωση μη αντιμετώπισης, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Η ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά ή νευροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται ταυτόχρονη χρήση με άλλα σκευάσματα νατριούχου κολιστιμεθάτης, καθώς υπάρχει μικρή εμπειρία και υπάρχει πιθανότητα αθροιστικής τοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων "*in vivo"*. Ο μηχανισμός της μετατροπής της νατριούχου κολιστιμεθάτης στη δραστική ουσία, κολιστίνη, δεν έχει χαρακτηριστεί. Ο μηχανισμός της κάθαρσης της κολιστίνης συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισής της από τους νεφρούς είναι επίσης άγνωστος. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη και η κολιστίνη δεν επήγαγαν τη δραστηριότητα κανενός από τα P 450 (CYP) ένζυμα που δοκιμάστηκαν (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 3A4/5) σε "*in vitro"* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα.

Η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το **Colistin/Norma®** συγχορηγείται με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή

επάγουν ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα ή φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αποτελούν υποστρώματα για μηχανισμούς νεφρικής μεταφοράς.

Λόγω των επιδράσεων της κολιστίνης στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν νατριούχο κολιστιμεθάτη, καθώς οι δράσεις τους ενδέχεται να είναι παρατεταμένες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νατριούχο κολιστιμεθάτη και μακρολίδες, όπως η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, ή φθοριοκινιλόνες, όπως η νορφλοξασίνη και η σιπροφλοξασίνη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση της νατριούχου κολιστιμεθάτης με φάρμακα που παρουσιάζουν νευροτοξική ή/και νεφροτοξική δυναμική πρέπει να αποφευχθεί. Συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών της ομάδας των αμινογλυκοσίδων όπως γενταμικίνη, αμικασίνη, νετιλμικίνη και τομπραμυκίνη. Επίσης μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας εάν συγχορηγείται με αντιβιοτικά της ομάδας των κεφαλοσπορινών.

4.6. Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία:
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση νατριούχου κολιστιμεθάτης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες εφάπαξ δόσεως σε έγκυες γυναίκες δείχνουν ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη 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 της νατριούχου κολιστιμεθάτης στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3- Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια). Η νατριούχος κολιστιμεθάτη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο όταν το όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η νατριούχος κολιστιμεθάτη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο όταν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

4.7. Επιδράσεις στην ικανότητα οδηγήσεως και χειρισμού μηχανημάτων:
Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με παρεντερική χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης μπορεί να προκληθεί νευροτοξικότητα με πιθανότητα εμφάνισης ζάλης, 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:
<u>Συστηματική θεραπεία</u>
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 μπορεί να περιλαμβάνονται άπνοια, παροδικές αισθητηριακές διαταραχές (όπως παραισθησία

προσώπου και ίλιγγος), και σπάνια αγγειοκινητική αστάθεια, διαταραχή στην ομιλία, διαταραχές στην όραση, σύγχυση, ή ψύχωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στη νεφρική λειτουργία έχουν αναφερθεί, συνήθως μετά από χρήση δόσεων υψηλότερων των συνιστώμενων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ή λόγω αστοχίας μείωσης της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είτε μετά από συγχορήγηση με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. 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 ποσοστό περίπου 20% 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.

Θεραπεία με εισπνοή
Η εισπνοή μπορεί να προκαλέσει βήχα ή βρογχόσπασμο.

Ερεθισμός του φάρυγγα ή του στόματος έχουν αναφερθεί και μπορεί να οφείλονται σε μολύνσεις από *Candida albicans* ή σε υπερευαισθησία. Η δερματική αναφυλαξία μπορεί επίσης να είναι ένδειξη υπερευαισθησίας, αν αυτό συμβεί η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:
Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

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, άλλα αντιμικροβιακά, πολυμυξίνες.

Κωδικός ATC: J01XB01.

Μηχανισμός δράσης
Η κολιστίνη είναι ένας κυκλικός πολυπεπτιδικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών. Οι πολυμυξίνες δρουν καταστρέφοντας την κυτταρική μεμβράνη και οι προκύπτουσες επιπτώσεις είναι θανατηφόρες για το βακτήριο. Οι πολυμυξίνες είναι επιλεκτικές για αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια που έχουν υδρόφοβη εξωτερική μεμβράνη.

Αντοχή
Τα ανθεκτικά βακτήρια χαρακτηρίζονται από τροποποιημένες φωσφορικές ομάδες λιποπολυσακχαριτών, που υποκαθίστανται από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη. Τα εκ φύσεως ανθεκτικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όπως ο *Proteus mirabilis* και η *Burkholderia cepacia*, παρουσιάζουν πλήρη υποκατάσταση των φωσφορικών λιπιδίων τους από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη.

Αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της κολιστίνης (πολυμυξίνη Ε) και της πολυμυξίνης Β. Καθώς ο μηχανισμός δράσης των πολυμυξινών είναι διαφορετικός από αυτόν των άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων, η αντοχή στην κολιστίνη και στην πολυμυξίνη, μόνο μέσω του παραπάνω μηχανισμού, δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα αντοχή σε άλλες φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες.

Σχέση ΦΚ/ΦΔ
Έχει αναφερθεί ότι η βακτηριοκτόνος δράση των πολυμυξινών επί των ευαίσθητων βακτηρίων εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Ο λόγος fAUC/MIC θεωρείται ότι συσχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα.

Όρια ευαισθησίας EUCAST

	Ευαίσθητο (E)	Ανθεκτικό (A)[α]
Acinetobacter	E≤2	A>2 mg/l
Enterobacteriaceae	E≤2	A>2 mg/l
Pseudomonas spp	E≤4	A>4 mg/l

[α]Τα όρια ευαισθησίας ισχύουν για δοσολογία 2 – 3 MIU x 3. Ενδέχεται να απαιτείται δόση φόρτισης (9 MIU).

Ευαισθησία
Ο επιπολασμός επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και τοπικές πληροφορίες για την αντοχή είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα για τη θεραπεία βαριών λοιμώξεων. Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών, όταν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής είναι τέτοιος ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα να είναι υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον σε ορισμένους τύπους λοιμώξεων.

Συνήθως ευαίσθητα είδη
Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa

Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή ενδέχεται να αποτελέσει πρόβλημα
Stenotrophomonas maltophilia
*Achromobacter xylosoxidans (*πρώην *Alcaligenes xylosoxidans)*
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
Burkholderia cepacia και συγγενικά είδη
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:

Απορρόφηση

Οι πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική της νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) και της κολιστίνης είναι περιορισμένες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φαρμακοκινητική σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση διαφέρει από αυτή σε ασθενείς με λιγότερο βαριά φυσιολογική διαταραχή και από αυτή σε υγιείς εθελοντές. Τα ακόλουθα δεδομένα βασίζονται σε μελέτες που χρησιμοποίησαν HPLC για να προσδιορίσουν τις συγκεντρώσεις CMS/κολιστίνης στο πλάσμα.

Μετά από έγχυση νατριούχου κολιστιμεθάτης, το μη δραστικό προφάρμακο μετατρέπεται στην δραστική κολιστίνη. Έχει δειχθεί ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα παρουσιάζονται με καθυστέρηση έως και 7 ωρών μετά τη χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.

Η απορρόφηση από το γαστροεντερικό 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. Επομένως, η δυνατότητα της συστηματικής απορρόφησης πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη κατά τη διάρκεια της θεραπεία των ασθενών με εισπνοή.

Κατανομή

Ο όγκος κατανομής της κολιστίνης σε υγιή άτομα είναι μικρός και αντιστοιχεί προσεγγιστικά στο εξωκυττάριο υγρό (ECF). Ο όγκος κατανομής σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση είναι σχετικά αυξημένος. Η πρόσδεση σε πρωτεΐνες είναι μέτρια και μειώνεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Απουσία μηνιγγικής φλεγμονής, η διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είναι ελάχιστη, αλλά αυξάνει παρουσία μηνιγγικής φλεγμονής.

Τόσο το CMS όσο και η colistin επιδεικνύουν γραμμική ΦΚ σε κλινικά σχετικό εύρος δόσεων.

Αποβολή

Εκτιμάται ότι κατά προσέγγιση 30% της νατριούχου κολιστιμεθάτης μετατρέπεται σε κολιστίνη σε υγιή άτομα, η κάθαρσή της εξαρτάται από την κάθαρση κρεατινίνης και με μειούμενη νεφρική λειτουργία, μετατρέπεται σε κολιστίνη μεγαλύτερο ποσοστό CMS. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, η έκταση της μετατροπής μπορεί να φτάσει το 60 έως 70%. Το CMS αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα νεφρά μέσω σπειραματικής

διήθησης. Σε υγιή άτομα, το 60% έως 70% του CMS απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 24 ωρών.

Η αποβολή της δραστικής colistin είναι ατελώς χαρακτηρισμένη. Η κολιστίνη υφίσταται εκτενή νεφρική σωληναριακή επαναπορρόφηση και μπορεί είτε να καθαρθεί μη νεφρικά είτε να υποστεί νεφρικό μεταβολισμό με δυνατότητα νεφρικής συσσώρευσης. Η κάθαρση της κολιστίνης μειώνεται σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, πιθανώς λόγω αυξημένης μετατροπής του CMS.

Ο χρόνος ημιζωής της κολιστίνης σε υγιή άτομα και σε άτομα με κυστική ίνωση αναφέρεται ότι είναι 3 ώρες και 4 ώρες αντίστοιχα, με συνολική κάθαρση περίπου 3 l/ώρα. Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, ο χρόνος ημιζωής αναφέρθηκε ότι είναι παρατεταμένος σε περίπου 9-18 ώρες.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια:
Τα στοιχεία για πιθανή γενοτοξικότητα της νατριούχου κολιστιμεθάτης είναι περιορισμένα ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία καρκινογένεσης. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη 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, νατριούχος κολιστιμεθάτη που χορηγήθηκε ενδομυϊκά κατά τη διάρκεια οργανογένεσης σε κουνέλια, σε δόσεις των 4,15 και 9,3mg/kg οδήγησε σε varus talipes σε ποσοστό 2,6 και 2,9% των εμβρύων, αντίστοιχα. Αυτές οι δόσεις είναι 0,5 και 1,2 φορές της μέγιστης ημερήσιας δόσης για τον άνθρωπο. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε αυξημένη εμφάνιση παλίνδρομων κυήσεων σε δόση 9.3mg/kg.

Δεν υπάρχει κανένα άλλο προκλινικό στοιχείο ασφάλειας σχετικό για τον συνταγογράφοντα το οποίο να είναι πρόσθετο στα στοιχεία ασφάλειας που προκύπτουν από την έκθεση ασθενή και που ήδη περιλήφθηκαν σε άλλα τμήματα του ΠΧΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
6.1. Κατάλογος εκδόχων:
Ουδέν.

6.2. Ασυμβατότητες:
Οι μικτές εγχύσεις, ενέσεις και διαλύματα για εισπνοή που εμπεριέχουν νατριούχο κολιστιμεθάτη πρέπει να αποφεύγονται.

6.3. Διάρκεια ζωής:
Πριν το άνοιγμα:
3 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση:
Η υδρόλυση της κολιστιμεθάτης αυξάνεται σημαντικά όταν ανασύσταται και αραιώνεται κάτω από την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση των περίπου 80.000 IU ανά ml.

Τα διαλύματα κάτω από αυτήν τη συγκέντρωση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως.

Για τα διαλύματα για (bolus) ένεση ή εισπνοή, η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του ανασυσταμένου διαλύματος στο αρχικό φιαλίδιο, σε συγκέντρωση $\geq$ 80,000 IU/ml, έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2-8ºC.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει το κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως ο εν χρήσει χρόνος φύλαξης και οι συνθήκες είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

Για τα διαλύματα προς έγχυση, τα οποία έχουν αραιωθεί περισσότερο από τον αρχικό όγκο του φιαλιδίου και/ή σε συγκέντρωση μικρότερη των 80.000 IU/ml, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν αμέσως.

Τα διαλύματα για ενδορραχιαία και ενδοκοιλιακή χορήγηση, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ανασύσταση του προϊόντος.

Τα διαλύματα για έγχυση στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή στην κοιλότητα του υπεζωκότος, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ανασύσταση του προϊόντος.

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:
Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25^0C. Το φιαλίδιο πρέπει να διατηρείται μέσα στο χάρτινο κουτί.

Για την φύλαξη των διαλυμάτων μετά τη ανασύστασή ανατρέξτε στην παράγραφο 6.3.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη:
COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial κόνις για ενέσιμο διάλυμα
Χάρτινο κουτί που περιέχει γυάλινο φιαλίδιο των 10ml σφραγισμένο με ελαστικό πώμα και προστατευμένο από ένα κυάθιο αλουμινίου και φύλλο οδηγιών χρήσεως.

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα προς έγχυση
Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα ή δέκα ή τριάντα γυάλινα φιαλίδια των 10ml σφραγισμένα με πώμα flip-off και φύλλο οδηγιών χρήσεως.

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή
Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα ή τριάντα ή εξήντα ή ενενήντα γυάλινα φιαλίδια των 10ml σφραγισμένα με πώμα flip-off και φύλλο οδηγιών χρήσεως.

COLISTIN/NORMA® 2.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση
Χάρτινο κουτί που περιέχει ένα ή δέκα ή τριάντα γυάλινα φιαλίδια των 10ml σφραγισμένα με πώμα flip-off και φύλλο οδηγιών χρήσεως.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Οδηγίες χρήσης-χειρισμός:
Παρασκευή διαλύματος για ενδομυϊκή χορήγηση:
Το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου διαλύεται σε 2-2,5ml στείρου ενέσιμου διαλύματος ή ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ισότονο διάλυμα δεξτρόζης, η ύδωρ για παρασκευή ενέσιμων διαλυμάτων, κατά την κρίση του ιατρού.

Παρασκευή διαλύματος για (bolus) ένεση:
Το περιεχομένου του φιαλιδίου ανασύσταται με όχι περισσότερο από 10ml διαλύματος ενέσιμου ύδατος ή 0,9% χλωριούχου νατρίου.

Παρασκευή διαλύματος για έγχυση:

Το περιεχομένου του φιαλιδίου ανασύσταται με όχι περισσότερο από 10ml διαλύματος ενέσιμου ύδατος ή 0,9% χλωριούχου νατρίου. Για την έγχυση το περιεχόμενο του ανασυσταμένου φιαλιδίου μπορεί να αραιωθεί, συνήθως με 50ml 0,9% χλωριούχου νατρίου.

Όταν χρησιμοποιούνται η ενδορραχιαία και η ενδοκοιλιακή οδοί χορήγησης, ο χορηγούμενος όγκος δεν θα πρέπει να ξεπερνά το 1ml (συγκέντρωση διαλύματος μετά την ανασύσταση 125.000 IU/ml).

Για την παρασκευή διαλύματος για έγχυση στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή στην κοιλότητα του υπεζωκότος το περιεχόμενο του φιαλιδίου ανασύσταται με όχι περισσότερο από 10ml διαλύματος στείρου ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου. Το περιεχόμενο του ανασυσταμένου φιαλιδίου αραιώνεται μέχρι τα 50ml με στείρο ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Παρασκευή διαλύματος για εισπνοή
Η ανασύσταση του περιεχομένου του φιαλιδίου πραγματοποιείται είτε με ύδωρ για ενέσιμα για να παραχθεί υποτονικό διάλυμα ή με μίγμα 50:50 νερού για ενέσιμα και 0,9% χλωριούχο νάτριο για να παραχθεί ισοτονικό διάλυμα ή με 0,9% χλωριούχο νάτριο για να παραχθεί υπερτονικό διάλυμα.

Ο όγκος της ανασύστασης πρέπει να είναι σύμφωνα με τις οδηγίες χρήσης του εκνεφωτή, και συνήθως δεν είναι περισσότερο από 4 ml.

Η εξαγωγή από τον εκνεφωτή μπορεί να διεξάγεται σε ανοικτό αέρα ή μπορεί να προσαρμοστεί ένα φίλτρο. Η εκνέφωση πρέπει να λαμβάνει χώρα σε ένα καλά αεριζόμενο δωμάτιο.

Κατά την ανασύσταση περιστρέψτε ελαφρώς για την αποφυγή δημιουργίας αφρού.

Τα διαλύματα είναι μόνο για μια χρήση και κάθε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα διαλύματος πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.
τηλ: 210 52 22 282
Φαξ: 210 52 41 368
email: info@normahellas.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial κόνις για ενέσιμο διάλυμα:
4159/1-6-2009

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα προς έγχυση: 24404/13/28-04-2014

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή: 24405/13/28-04-2014

COLISTIN/NORMA® 2.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση: 61030/29-08-2012

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial κόνις για ενέσιμο διάλυμα:
7 Φεβρουαρίου 1983/4 Νοεμβρίου 2008

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα προς έγχυση:
26 Νοεμβρίου 2008/28 Απριλίου 2014

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, κόνις για διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή:
26 Νοεμβρίου 2008/28 Απριλίου 2014

COLISTIN/NORMA® 2.000.000 I.U./vial, κόνις για ενέσιμο διάλυμα ή διάλυμα προς έγχυση:
29 Αυγούστου 2012

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ
21/04/2016

NORMA HELLAS S.A.
54th Menandrou str, 104 31 Athens
Tel. 210 52.22.282 Fax 210 52.41.368
email: info@normahellas.gr

SPC-1871701_02_03_04-01

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

COLISTIN/NORMA®

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for injection
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for infusion
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for inhalation with nebuliser
Colistin/Norma® 2.000.000 I.U./vial, powder for solution for injection or infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains either 1.000.000 or 2.000.000 International Units (I.U.) colistimethate sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for injection.
Powder for solution for infusion.
Powder for solution for inhalation with nebuliser.
Powder for solution for injection or infusion.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Colistin/Norma® by parenteral administration is indicated in adults and children including neonates for the treatment of serious infections due to selected aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1).

Colistin/Norma® by inhalation is indicated for the management in adult and paediatric of chronic pulmonary infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis (see section 5.1).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

SYSTEMIC TREATMENT
The dose to be administered and the treatment duration should take into account the severity of the infection as well as the clinical response. Therapeutic guidelines should be adhered to.

The dose is expressed in international units (IU) of colistimethate sodium (CMS). A conversion table from CMS in IU to mg of CMS as well as to mg of colistin base activity (CBA) is included at the end of this section.

Posology
The following dose recommendations are made based on limited population-pharmacokinetic data in critically ill patients (see section 4.4):

Adults and adolescents
Maintenance dose 9 MIU/day in 2-3 divided doses

In patients who are critically ill, a loading dose of 9 MIU should be administered.

The most appropriate time interval to the first maintenance dose has not been established.

Modelling suggests that loading and maintenance doses of up to 12 MIU may be required in patients with good renal function in some cases. Clinical experience with such doses is however extremely limited, and safety has not been established.

The loading dose applies to patients with normal and impaired renal functions including those on renal replacement therapy.

Renal impairment
Dose adjustments in renal impairment are necessary, but pharmacokinetic data available for patients with impaired renal function is very limited.

The following dose adjustments are suggested as guidance.

Dose reductions are recommended for patients with creatinine clearance < 50 ml/min:

Twice daily dosing is recommended.

Creatinine clearance (ml/min)	Daily dose
< 50-30	5.5-7.5 MIU
< 30-10	4.5-5.5 MIU
< 10	3.5 MIU

MIU = million IU

Haemodialysis and continuous haemo(dia)filtration
Colistin appears to be dialyzable through conventional haemodialysis and continuous venovenous haemo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF). There are extremely limited data from population PK studies from very small numbers of patients on renal replacement therapy. Firm dose recommendations cannot be made. The following regimes could be considered.

Haemodialysis (HD)
No-HD days: 2.25 MIU/day (2.2-2.3 MIU/day).
Twice daily dosing is recommended.
HD days: 3 MIU/day on haemodialysis days, to be given after the HD session.

CVVHF/ CVVHDF
As in patients with normal renal function. Three times daily dosing is recommended.

Hepatic impairment
There are no data in patients with hepatic impairment. Caution is advised when administering colistimethate sodium in these patients.

Older people
No dose adjustments in older patients with normal renal function are considered necessary.

Paediatric population
The data supporting the dose regimen in paediatric patients are very limited. Renal maturity should be taken into consideration when selecting the dose. The dose should be based on lean body weight.

Children ≤ 40kg
75.000-150.000 IU/kg/day divided into 3 doses.

For children with a body weight above 40 kg, use of the dosing recommendation for adults should be considered.

The use of doses >150.000 IU/kg/day has been reported in children with cystic fibrosis.

There are no data regarding the use or magnitude of a loading dose in critically ill children.

No dose recommendations have been established in children with impaired renal function.

Intrathecal and intraventricular administration (CNS)

Based on limited data, the following dose is recommended in adults:

Intraventricular route
125.000 IU/day
Intrathecally administered doses should not exceed those recommended for intraventricular use.

No specific dosing recommendation can be made in children for intrathecal and intraventricular routes of administration.

Method of administration
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for injection is administered by injection. It may also be administered by infusion in peritoneal cavity or pleural cavity. For preparation of the solutions, see section 6.6.

Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for infusion and **Colistin/Norma®** 2.000.000 I.U./vial, powder for solution for injection or infusion is administered intravenously as a slow infusion over 30 – 60 minutes.

Patients with a totally implantable venous access device (TIVAD) in place may tolerate a bolus injection of up to 2 million units in 10ml given over a minimum of 5 minutes (see section 6.6).

Colistimethate sodium undergoes hydrolysis to the active substance colistin in aqueous solution. For dose preparation, particularly where combination of multiple vials is needed, reconstitution of the required dose must be performed using strict aseptic technique (see section 6.6).

Dose conversion table:

In the EU, the dose of colistimethate sodium (CMS) must be prescribed and administered only as International Units (IU). The product label states the number of IU per vial.

Confusion and medication errors have occurred because of the different expressions of dose in terms of potency. The dose is expressed in the US, and other parts of the world, as milligrams of colistin base activity (mg CBA).

The following conversion table is prepared for information and the values must be considered nominal and approximate only.

CMS conversion table

Potency		**≈ mass of CMS (mg) ***
IU	**≈ mg CBA**	

12.500	0.4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

* Nominal potency of the drug substance = 12.500 IU/mg

AEROSOL INHALATION

It is recommended that colistimethate sodium (CMS) should be administered under the supervision of physicians with appropriate experience in its use.

Posology

The dosage can be adjusted depending on the severity of the condition and clinical response.

Recommended dose range:

Administration via inhalation

Adults, adolescents and children ≥ 2 years
1-2 MIU two to three times per day (max 6 MIU/day).

Children < 2 years
0.5-1 MIU twice daily (max 2 MIU/ day).

Relevant clinical guidance on treatment regimens, including duration of treatment, periodicity and co-administration of other antibacterial agents should be adhered to.

Older people
Dose adjustment is not considered necessary.

Renal impairment
Dose adjustment is not considered necessary, however caution is advised in patients with renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment
Dose adjustment is not considered necessary.

Method of administration

For inhalation use.
Colistimethate sodium undergoes hydrolysis to the active substance colistin in aqueous solution. For special precautions for disposal and handling of reconstituted solutions, see section 6.6.

If other treatments are being taken, they should be taken in the order recommended by the physician.

See above for Dose conversion table.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to colistimethate sodium (colistin) or to polymyxin B.

4.4 Special warnings and precautions for use

Consideration should be given to co-administering intravenous colistimethate sodium with another antibacterial agent whenever this is possible, taking into account the remaining susceptibilities of the pathogen(s) under treatment. As the development of resistance to intravenous colistin has been reported in particular when it is used as a monotherapy, co- administration with other antibacterial should also be considered in order to prevent the emergence of resistance.

There are limited clinical data on the efficacy and safety of intravenous colistimethate sodium. The recommended doses in all subpopulations are equally based on limited data (clinical and pharmacokinetic/ pharmacodynamics data). In particular there are limited safety data for the use of high doses (> 6MIU/day) and the use of a loading dose, and for special populations (patients with renal impairment and the paediatric population). Colistimethate sodium should only be used when other, more commonly prescribed antibiotics are not effective or not appropriate.

Renal function monitoring should be performed at the start of treatment and regularly during treatment in all patients. The dose of colistimethate sodium should be adjusted according to creatinine clearance (see section 4.2). Patients who are hypovolaemic or those receiving other potentially nephrotoxic drugs are at increased risk of nephrotoxicity from colistin (see sections 4.5 and 4.8). Nephrotoxicity has been reported to be associated with cumulative dose and treatment duration in some studies. The benefit of prolonged treatment duration should be balanced against the potentially increased risk of renal toxicity.

Caution is advised when administering colistimethate sodium to infants < 1 year of age as renal function is not fully mature in this age group. Further, the effect of immature renal and metabolic function on the conversion of colistimethate sodium to colistin is not known.

In case of an allergic reaction, treatment with colistimethate sodium must be discontinued and appropriate measures implemented.

High serum concentrations of colistimethate sodium, which may be associated with overdosage or failure to reduce the dosage in patients with renal impairment, have been reported to lead to neurotoxic effects such as facial paraesthesia, muscle weakness, vertigo, slurred speech, vasomotor instability, visual disturbances, confusion, psychosis and apnoea. Monitoring should be performed for perioral paraesthesia and paraesthesia in the extremities, which are signs of overdose (see section 4.9).

Colistimethate sodium is known to reduce the presynaptic release of acetyl-choline at the neuro-muscular junction and should be used in patients with myasthenia gravis with the greatest caution and only if clearly needed.

Respiratory arrest has been reported following intramuscular administration of colistimethate sodium. Impaired renal function increases the possibility of apnoea and neuromuscular blockade following administration of colistimethate sodium.

Colistimethate sodium should be used with extreme caution in patients with porphyria.

Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with nearly all anti-bacterial agents and may occur with colistimethate sodium. They may range from mild to life-threatening in severity. It is important to consider this diagnosis in patients who develop diarrhoea during or after the use of colistimethate sodium (see section 4.8). Discontinuation of therapy and the administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit peristalsis should not be given.

Intravenous colistimethate sodium does not cross the blood brain barrier to a clinically relevant extent. The use of intrathecal or intraventricular administration of colistimethate sodium in the treatment of meningitis was not systematically investigated in clinical trials and is supported by case reports only. Data supporting the posology are very limited. The most commonly observed adverse effect of CMS administration was aseptic meningitis (see section 4.8).

Bronchospasm may occur on inhalation of antibiotics. This may be prevented or treated with appropriate use of $beta_2$-agonists. If troublesome, treatment should be withdrawn.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant use of intravenous colistimethate sodium with other medications that are potentially nephrotoxic or neurotoxic should be undertaken with great caution.

Caution should be taken with concomitant use with other formulations of colistimethate sodium as there is little experience and there is a possibility of summative toxicity.

No *in vivo* interaction studies have been performed. The mechanism of conversion of colistimethate sodium to the active substance, colistin, is not characterised. The mechanism of colistin clearance, including renal handling, is equally unknown. Colistimethate sodium or colistin did not induce the activity of any P 450 (CYP) enzyme tested (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 and 3A4/5) in *in vitro* studies in human hepatocytes.

The potential for drug-drug interactions should be borne in mind when **Colistin/Norma®** is co-administered with drugs known to inhibit or induce drug metabolising enzymes or drugs known to be substrates for renal carrier mechanisms.

Due to the effects of colistin on the release of acetylcholine, non-depolarising muscle relaxants should be used with caution in patients receiving colistimethate sodium as their effects could be prolonged (see section 4.4).

Co-treatment with colistimethate sodium and macrolides such as azithromycin and clarithromycin, or fluoroquinolones such as norfloxacin and ciprofloxacin should be undertaken with caution in patients with myasthenia gravis (see section 4.4).

Concomitant use of colistimethate sodium with other medicinal products of neurotoxic and/or nephrotoxic potential should be avoided. These include the aminoglycoside antibiotics such as gentamicin, amikacin, netilmicin and tobramycin. There may be an increased risk of nephrotoxicity if given concomitantly with cephalosporin antibiotics.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There are no adequate data from the use of colistimethate sodium in pregnant women. Single dose studies in human pregnancy show that colistimethate sodium crosses the placental barrier and there may be a risk of foetal toxicity if repeated doses are given to pregnant patients. Animal studies are insufficient with respect to the effect of colistimethate sodium on reproduction and development (see section 5.3 – Preclinical safety data). Colistimethate sodium should be used in pregnancy only if the benefit to the mother outweighs the potential risk to the fetus.

Colistimethate sodium is secreted in breast milk. Colistimethate sodium should be administered to breastfeeding women only when clearly needed.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
During parenteral treatment with colistimethate sodium neurotoxicity may occur with the possibility of dizziness, confusion or visual disturbance. Patients should be warned not to drive or operate machinery if these effects occur.

4.8 Undesirable effects
Systemic treatment
The likelihood of adverse events may be related to the age, renal function and condition of the patient.

In cystic fibrosis patients neurological events have been reported in up to 27% of patients. These are generally mild and resolve during or shortly after treatment.

Neurotoxicity may be associated with overdose, failure to reduce the dose in patients with renal insufficiency and concomitant use of either neuromuscular blocking drugs or other drugs with similar neurological effects. Reducing the dose may alleviate symptoms. Effects may include apnoea, transient sensory disturbances (such as facial paraesthesia and vertigo) and, rarely, vasomotor instability, slurred speech, visual disturbances, confusion or psychosis.

Adverse effects on renal function have been reported, usually following use of higher than recommended doses in patients with normal renal function, or failure to reduce the dosage in patients with renal impairment or during concomitant use of other nephrotoxic drugs. The effects are usually reversible on discontinuation of therapy.

In cystic fibrosis patients treated within the recommended dosage limits, nephrotoxicity appears to be rare (less than 1%). In seriously ill hospitalised non-CF patients, signs of nephrotoxicity have been reported in approximately 20% of patients.

Hypersensitivity reactions including skin rash and drug fever have been reported. If these occur treatment should be withdrawn.

Local irritation at the site of injection may occur.

Inhalation treatment
Inhalation may induce coughing or bronchospasm.

Sore throat or mouth has been reported and may be due to *Candida albicans* infection or hypersensitivity. Skin rash may also indicate hypersensitivity, if this occurs treatment should be withdrawn.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system:
National Organization for Medicines
284 Mesogeion Av.,
GR-15562 Cholargos, Athens, Greece
Tel.: + 30 21 32040337
Fax: + 30 21 06549585
Website: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Overdose
Overdose can result in neuromuscular blockade that can lead to muscular weakness, apnoea and possible respiratory arrest. Overdose can also cause acute renal failure characterised by decreased urine output and increased serum concentrations of BUN and creatinine.

There is no specific antidote, manage by supportive treatment. Measures to increase the rate of elimination of colistin e.g. mannitol diuresis, prolonged haemodialysis or peritoneal dialysis may be tried, but effectiveness is unknown.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use, other antibacterials, polymyxins.

ATC Code: J01XB01

Mechanism of action
Colistin is a cyclic polypeptide antibacterial agent belonging to the polymyxin group. Polymyxins work by damaging the cell membrane and the resulting physiological effects are lethal to the bacterium. Polymyxins are selective for aerobic Gram-negative bacteria that have a hydrophobic outer membrane.

Resistance
Resistant bacteria are characterised by modification of the phosphate groups of lipopolysaccharide, which become substituted with ethanolamine or aminoarabinose. Naturally resistant Gram-negative bacteria, such as *Proteus mirabilis* and *Burkholderia cepacia*, show complete substitution of their lipid phosphate by ethanolamine or aminoarabinose.

Cross resistance between colistin (polymyxin E) and polymyxin B is expected. Since the mechanism of action of the polymyxins is different from that of other antibacterial agents, resistance to colistin and polymyxin by the above mechanism alone would not be expected to result in resistance to other drug classes.

PK/PD relationship
Polymyxins have been reported to have a concentration-dependent bactericidal effect on susceptible bacteria. fAUC/ MIC is considered to be correlated with clinical efficacy.

EUCAST Breakpoints

	Susceptible (S)	Resistant (R) [a]
Acinetobacter	S≤2	R>2 mg/l
Enterobacteriaceae	S≤2	R>2 mg/l
Pseudomonas spp	S≤4	R>4 mg/l

[a] Breakpoints apply to dosage of 2-3 MIU x 3. A loading dose (9 MIU) may be needed.

Susceptibility
The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent, in at least some types of infections, is questionable.

Commonly susceptible species

Acinetobacter baumannii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa
Species for which acquired resistance may be a problem
Stenotrophomonas maltophilia
*Achromobacter xylosoxidans (*formerly *Alcaligenes xylosoxidans)*
Inherently resistant organisms
Burkholderia cepacia and related species
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
The information on the pharmacokinetics of colistimethate sodium (CMS) and colistin is limited. There are indications that pharmacokinetics in critically ill patients differ from those in patients with less severe physiological derangement and from those in healthy volunteers. The following data are based on studies using HPLC to determine CMS/colistin plasma concentrations.

After infusion of colistimethate sodium the inactive pro-drug is converted to the active colistin. Peak plasma concentrations of colistin have been shown to occur with a delay of up to 7 hours after administration of colistimethate sodium in critically ill patients.

Absorption from the gastrointestinal tract does not occur to any appreciable extent in the normal individual.

When given by nebulisation, variable absorption has been reported that may depend on the aerosol particle size, nebuliser system and lung status. Studies in healthy volunteers and patients with various infections have reported serum levels from nil to potentially therapeutic concentrations of 4mg/l or more. Therefore, the possibility of systemic absorption should always be borne in mind when treating patients by inhalation.

Distribution
The volume of distribution of colistin in healthy subjects is low and corresponds approximately to extracellular fluid (ECF). The volume of distribution is relevantly enlarged in critically ill subjects. Protein binding is moderate and decreases at higher concentrations. In the absence of meningeal inflammation, penetration into the cerebrospinal fluid (CSF) is minimal, but increases in the presence of meningeal inflammation.

Both CMS and colistin display linear PK in the clinically relevant dose range.

Elimination
It is estimated that approximately 30% of colistimethate sodium is converted to colistin in healthy subjects, its clearance is dependent on creatinine clearance and as renal function decreases, a greater portion of CMS is converted to colistin. In patients with very poor renal function (creatinine clearance <30 ml/min), the extent of conversion could be as high as 60 to 70%. CMS is eliminated predominantly by the kidneys via glomerular filtration. In healthy subjects, 60% to 70% of CMS is excreted unchanged in the urine within 24 hours.

The elimination of the active colistin is incompletely characterised. Colistin undergoes extensive renal tubular reabsorption and may either be cleared non-renally or undergo renal metabolism with the potential for renal accumulation. Colistin clearance is decreased in renal impairment, possibly due to increased conversion of CMS.

Half-life of colistin in healthy subjects and those with cystic fibrosis is reported to be around 3h and 4h, respectively, with a total clearance of around 3L/h. In critically ill patients, half-life has been reported to be prolonged to around 9-18h.

5.3 Preclinical safety data
Data on potential genotoxicity are limited and carcinogenicity data for colistimethate sodium are lacking. Colistimethate sodium has been shown to induce chromosomal aberrations in human lymphocytes, *in vitro*. This effect may be related to a reduction in mitotic index, which was also observed.

Reproductive toxicity studies in rats and mice do not indicate teratogenic properties. However, colistimethate sodium given intramuscularly during organogenesis to rabbits at 4.15 and 9.3 mg/kg resulted in talipes varus in 2.6 and 2.9% of fetuses respectively. These doses are 0.5 and 1.2 times the maximum daily human dose. In addition, increased resorption occurred at 9.3 mg/kg.

There are no other preclinical safety data of relevance to the prescriber which are additional to safety data derived from patient exposure and already included in other sections of the SPC.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients
None.

6.2 Incompatibilities
Mixed infusions, injections and nebuliser solutions involving colistimethate sodium should be avoided.

6.3 Shelf life
Before opening:
3 years.

Reconstituted solutions:
Hydrolysis of colistimethate is significantly increased when reconstituted and diluted below its critical micelle concentration of about 80.000 IU per ml.

Solutions below this concentration should be used immediately.

For solutions for bolus injection or inhalation, the chemical and physical in-use stability of reconstituted solution in the original vial, with a concentration ≥ 80.000 IU/mL, has been demonstrated for 24 hours at 2 to 8°C.

From a microbiological point of view, unless the method of opening/ reconstitution/ dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage times and conditions are the responsibility of user.

Solutions for infusion, which have been diluted beyond the original vial volume and / or with a concentration < 80,000 IU/mL, should be used immediately.

For solutions for intrathecal and intraventricular administration, the reconstituted product should be used immediately.

For solutions for infusion in peritoneal cavity or pleural cavity, the reconstituted product should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage
Do not store above 25°C. Keep the vials in the outer carton.

For storage of solutions following reconstitution, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container
Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial powder for solution for injection
Carton box that contains a glass vial of 10ml sealed with a rubber stopper and protected by an aluminum cap and a package leaflet.

Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial powder for solution for infusion
Carton box that contains one or ten or thirty glass vials of 10ml sealed with flip-off cap and a package leaflet.

Colistin/Norma® 1.000.000 I.U./vial powder for solution for inhalation with nebuliser
Carton box that contains one or thirty or sixty or ninety glass vials of 10ml sealed with flip-off cap and a package leaflet.

Colistin/Norma® 2.000.000 I.U./vial powder for solution for injection or infusion
Carton box that contains one or ten or thirty glass vials of 10ml sealed with flip-off cap and a package leaflet.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Instructions for use -handling
Preparation of solution for intramuscular administration
The contents of the vial are reconstituted in 2-2.5 ml sterile water for injection or isotonic solution of sodium chloride. An isotonic dextrose solution or water for injection may also be used at the discretion of the doctor.

Preparation of solution for bolus injection:
The contents of the vial are reconstituted with not more than 10ml water for injection or 0.9% sodium chloride.

Preparation of solution for infusion:
The contents of the vial are reconstituted with not more than 10ml water for injection or 0.9% sodium chloride. For infusion, the contents of the reconstituted vial may be diluted, usually with 50ml 0.9% sodium chloride.

When the intrathecal and intraventricular routes of administration are used, the volume administered should not exceed 1 ml (reconstituted concentration 125.000 IU/ml).

For the preparation of solution for infusion in peritoneal cavity or pleural cavity, the contents of the vial are reconstituted with not more than 10ml sterile isotonic solution of sodium chloride. The contents of the reconstituted vial are diluted, up to 50ml with sterile isotonic solution of sodium chloride.

Preparation of solution for inhalation
Reconstitute the contents of the vial with either water for injections to produce a hypotonic solution or a 50:50 mixture of water for injections and 0.9% sodium chloride to produce an isotonic solution or with 0.9% sodium chloride to produce a hypertonic solution.

The volume of reconstitution should be according to the instructions for use of nebuliser administration device, and is normally not more than 4ml.

The output from the nebuliser may be vented to the open air or a filter may be fitted. Nebulisation should take place in a well ventilated room.

During reconstitution swirl gently to avoid frothing.

Solutions are for single use only and any remaining solution should be discarded.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

NORMA HELLAS S.A.
54 Menandrou Str., 10431 Athens,Greece
Tel: +30 210 52 22 282
Fax: +30 210 52 41 368
email: info@normahellas.gr.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER
COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial powder for solution for injection:
4159/1-6-2009

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for infusion: 24404/13/28-04-2014

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for inhalation with nebuliser: 24405/13/28-04-2014

COLISTIN/NORMA® 2.000.000 I.U./vial, powder for solution for injection or infusion: 61030/29-08-2012

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION
COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial powder for solution for injection:
7 February 1983/ 4 November 2008

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for infusion:
26 November 2008/28 April 2014

COLISTIN/NORMA® 1.000.000 I.U./vial, powder for solution for inhalation with nebuliser:
26 November 2008/28 April 2014

COLISTIN/NORMA® 2.000.000 I.U./vial, powder for solution for injection or infusion:
29 August 2012

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT
21-04-2016

NORMA HELLAS S.A.
54th Menandrou str, 104 31 Athens
Tel. 210 52.22.282 Fax 210 52.41.368
email: info@normahellas.gr

SPC-1871701_02_03_04-01

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Colistin/Norma® 3 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU), κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 3 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) νατριούχου κολιστιμεθάτης.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το **Colistin/Norma®** ενδείκνυται σε ενήλικες και παιδιά συμπεριλαμβανομένων των νεογνών, για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που οφείλονται σε επιλεγμένα αερόβια Gram-αρνητικά παθογόνα σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4, 4.8 και 5.1.).

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες σχετικά με την κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορηγούμενη δόση και η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να συνυπολογίζουν τη σοβαρότητα της λοίμωξης, καθώς και την κλινική ανταπόκριση. Θα πρέπει να ακολουθούνται οι θεραπευτικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Η δόση εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες (I.U.) νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS). Ένας πίνακας μετατροπής από δόση CMS εκφρασμένη σε I.U. σε δόση εκφρασμένη σε mg CMS, καθώς και σε mg δραστικότητας βάσης κολιστίνης (colistin base activity, CBA) παρατίθεται στο τέλος αυτής της παραγράφου.

Δοσολογία

Οι ακόλουθες συστάσεις δοσολογίας γίνονται με βάση περιορισμένα πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4):

Ενήλικες και έφηβοι
Δόση συντήρησης 9 MIU/ημέρα σε 2 – 3 διαιρεμένες δόσεις.

Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, θα πρέπει να χορηγείται μια δόση φόρτισης 9 MIU.
Δεν έχει καθορισθεί το καταλληλότερο χρονικό διάστημα που πρέπει να μεσολαβήσει από τη δόση φόρτισης μέχρι την πρώτη δόση συντήρησης.

Η μοντελοποίηση υποδεικνύει ότι σε ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία ενδέχεται, σε μερικές περιπτώσεις, να απαιτούνται δόσεις φόρτισης και συντήρησης έως και 12 MIU. Ωστόσο, η κλινική εμπειρία με τέτοιες δόσεις είναι εξαιρετικά περιορισμένη και η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί.

Η δόση φόρτισης εφαρμόζεται σε ασθενείς με φυσιολογική και μειωμένη νεφρική λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που υποβάλλονται σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης.

Νεφρική δυσλειτουργία
Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας είναι απαραίτητες προσαρμογές της δόσης, αλλά τα διαθέσιμα δεδομένα φαρμακοκινητικής για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία είναι πολύ περιορισμένα.

Οι ακόλουθες προσαρμογές της δόσης προτείνονται ως καθοδήγηση.

Μειώσεις της δόσης συνιστώνται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min:

Συνιστάται χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	**Ημερήσια Δόση (χωρισμένη σε δύο δόσεις)**
< 50- 30	5.5- 7.5 MIU
<30- 10	4.5- 5.5 MIU
<10	3.5 MIU

MIU = εκατομμύρια IU

Αιμοδιύλιση και συνεχής αιμο(δια)διήθηση
Η κολιστίνη φαίνεται να απομακρύνεται με συμβατική αιμοδιάλυση και συνεχή φλεβοφλεβική αιμο(δια)διήθηση (CVVHF, CVVHDF). Υπάρχουν εξαιρετικά περιορισμένα δεδομένα από πληθυσμιακές μελέτες φαρμακοκινητικής σε πολύ μικρούς αριθμούς ασθενών υπό θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης. Δεν μπορούν να γίνουν κατηγορηματικές συστάσεις δοσολογίας. Τα ακόλουθα δοσολογικά σχήματα μπορούν να ληφθούν υπόψη.

Αιμοδιύλιση (ΑΔ)
Ημέρες χωρίς ΑΔ: 2,25 MIU/ημέρα (2,2 – 2,3 MIU/ημέρα).
Ημέρες με ΑΔ: 3 MIU/ημέρα, χορηγούμενα μετά τη συνεδρία ΑΔ.
Συνιστάται χορήγηση δύο φορές ημερησίως.

CVVHF/ CVVHDF
Όπως σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Συνιστάται χορήγηση τρεις φορές ημερησίως.

Ηπατική δυσλειτουργία
Δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται νατριούχος κολιστιμεθάτη σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι
Δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Τα δεδομένα που υποστηρίζουν το δοσολογικό σχήμα σε παιδιατρικούς ασθενείς είναι πολύ περιορισμένα. Κατά την επιλογή της δόσης, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η νεφρική ωριμότητα. Η δόση θα πρέπει να βασίζεται στο βάρος σώματος χωρίς το λίπος.

Παιδιά ≤ 40kg
75,000 - 150,000 IU/kg/ ημέρα διαιρεμένες σε 3 δόσεις.

Για παιδιά με σωματικό βάρος άνω των 40 kg, θα πρέπει να θεωρείται το ενδεχόμενο χρήσης της δοσολογικής σύστασης για ενήλικες.

Σε παιδιά με κυστική ίνωση έχει αναφερθεί χρήση δόσεων > 150.000 IU/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τη χρήση ή το μέγεθος της δόσης φόρτισης σε παιδιά σε κρίσιμη κατάσταση.

Δεν έχουν καθιερωθεί δοσολογικές συστάσεις σε παιδιά με μειωμένη νεφρική λειτουργία.

Σε παθήσεις που απαιτούν μείωση της δόσης (π.χ. μέτρια έως σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, παιδιά ≤ 40kg,) το **Colistin/Norma®** 1 ή 2 εκατομμύρια IU θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως πιο βολική περιεκτικότητα για τη δόση ενός ασθενή.

Τρόπος χορήγησης
Το **Colistin/Norma®** χορηγείται ενδοφλεβίως ως αργή έγχυση σε διάστημα 30 – 60 λεπτών.

Οι ασθενείς που φέρουν ολικά εμφυτεύσιμη φλεβική συσκευή πρόσβασης (TIVAD) μπορούν να ανεχθούν (bolus) ένεση μέχρι 2 εκατομμύρια μονάδες σε 10ml, ελάχιστης διάρκειας 5 λεπτών (βλέπε παράγραφο 6.6).

Σε υδατικό διάλυμα, η νατριούχος κολιστιμεθάτη υδρολύεται προς τη δραστική ουσία κολιστίνη. Για την προετοιμασία της δόσης, ειδικά όταν απαιτείται συνδυασμός περισσότερων φιαλιδίων, πρέπει να γίνει ανασύσταση της απαιτούμενης δόσης με χρήση άσηπτης τεχνικής (βλ. παράγραφο 6.6).

Πίνακας μετατροπής δόσης:

Στην ΕΕ, η δόση νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) πρέπει να συνταγογραφείται και να χορηγείται μόνο εκφρασμένη σε διεθνείς μονάδες (IU). Η επισήμανση του φιαλιδίου αναφέρει τον αριθμό IU ανά φιαλίδιο.

Έχει παρατηρηθεί σύγχυση και δοσολογικά σφάλματα λόγω των διαφορετικών εκφράσεων της δόσης σε όρους ισχύος. Στις ΗΠΑ και σε άλλα μέρη του κόσμου, η δόση εκφράζεται ως χιλιοστόγραμμα δραστικότητας βάσης κολιστίνης (mg CBA).

Ο ακόλουθος πίνακας μετατροπής έχει σκοπό την πληροφόρηση και οι τιμές πρέπει να θεωρούνται ονομαστικές και προσεγγιστικές μόνο.

Πίνακας μετατροπής CMS

Ισχύς		**≈ μάζα CMS (mg)***
IU	**≈ mg CBA**	
12,500	0.4	1
150,000	5	12
1,000,000	34	80
4,500,000	150	360
9,000,000	300	720

* Ονομαστική ισχύς της φαρμακευτικής ουσίας = 12,500 IU/mg

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη νατριούχο κολιστιμεθάτη, την κολιστίνη ή σε άλλες πολυμυξίνες.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχορήγησης ενδοφλέβιας νατριούχου κολιστιμεθάτης με έναν άλλο αντιβακτηριακό παράγοντα, όποτε αυτό είναι δυνατό, λαμβάνοντας υπόψη τις ευαισθησίες του

παθογόνου (ή των παθογόνων) υπό θεραπεία. Καθώς έχει αναφερθεί η ανάπτυξη αντοχής στην ενδοφλέβια κολιστίνη ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο συγχορήγησης με άλλο αντιβακτηριακό, προκειμένου να αποτραπεί η εμφάνισης αντοχής.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της ενδοφλέβιας νατριούχου κολιστιμεθάτης. Οι συνιστώμενες δόσεις σε όλους τους υποπληθυσμούς βασίζονται σε περιορισμένα δεδομένα (κλινικά και φαρμακοκινητικά / φαρμακοδυναμικά). Συγκεκριμένα, υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια της χρήσης υψηλών δόσεων (> 6 MIU/ημέρα) και της χρήσης δόσης φόρτισης, καθώς και για ειδικούς πληθυσμούς (ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ο παιδιατρικός πληθυσμός). Το **Colistin/Norma®** θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν άλλα, συχνότερα συνταγογραφούμενα, αντιβιοτικά δεν είναι αποτελεσματικά ή κατάλληλα.
Θα πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία στην αρχή της θεραπείας και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς. Η δόση νατριούχου κολιστιμεθάτης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς που είναι υπογκαιμικοί ή όσοι λαμβάνουν άλλα δυνητικά νεφροτοξικά φάρμακα αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο για νεφροτοξικότητα από την κολιστίνη (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8). Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η νεφροτοξικότητα συσχετίζεται με την αθροιστική δόση και τη διάρκεια της θεραπείας. Το όφελος μιας παρατεταμένης διάρκειας θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι της δυνητικά αυξημένης επικινδυνότητας για νεφρική τοξικότητα.

Συνιστάται προσοχή, όταν χορηγείται νατριούχος κολιστιμεθάτη σε βρέφη ηλικίας < 1 έτους, καθώς η νεφρική λειτουργία δεν είναι πλήρως ώριμη σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επιπλέον, δεν είναι γνωστή η επίδραση της ανώριμης νεφρικής και μεταβολικής λειτουργίας στην μετατροπή της νατριούχου κολιστιμεθάτης σε κολιστίνη.

Σε περίπτωση αλλεργικής αντίδρασης, πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με νατριούχο κολιστιμεθάτη και να ληφθούν κατάλληλα μέτρα.

Έχει αναφερθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις νατριούχου κολιστιμεθάτης στον ορό, οι οποίες ενδέχεται να συσχετίζονται με υπερδοσολογία ή αποτυχία μείωσης της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, οδήγησαν σε νευροτοξικές δράσεις, όπως παραισθησία στο πρόσωπο, μυϊκή αδυναμία, ίλιγγο, μη καθαρή εκφορά λόγου, αγγειοκινητική αστάθεια, διαταραχές της όρασης, σύγχυση, ψύχωση και άπνοια. Θα πρέπει να διενεργείται παρακολούθηση για περιστοματική παραισθησία και παραισθησία στα άκρα, καθώς αποτελούν σημεία υπερδοσολογίας (βλ. παράγραφο 4.9).

Είναι γνωστό ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη μειώνει την προσυναπτική απελευθέρωση ακετυλοχολίνης στη νευρομυϊκή σύναψη, και, σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με τη μέγιστη προσοχή και μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης έχει αναφερθεί αναπνευστική ανακοπή. Η μειωμένη νεφρική λειτουργία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης άπνοιας και νευρομυϊκού αποκλεισμού μετά από χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης.

Το **Colistin/Norma®** θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με πορφυρία.

Κολίτιδα που συσχετίζεται με αντιβιοτικά και ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα έχουν αναφερθεί σχεδόν με όλους τους αντιβακτηριακούς παράγοντες και ενδέχεται να παρουσιαστούν με τη νατριούχο κολιστιμεθάτη. Η σοβαρότητα τους μπορεί να κυμαίνεται από ήπια έως απειλητική για τη ζωή. Είναι σημαντικό να θεωρηθεί το ενδεχόμενο αυτής της διάγνωσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάρροια κατά ή μετά τη χρήση νατριούχου κολιστιμεθάτης (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας και χορήγησης ειδικής θεραπείας για το *Clostridium difficile*. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τον εντερικό περισταλτισμό.

Η ενδοφλέβια χορηγούμενη νατριούχος κολιστιμεθάτη δεν διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η χρήση ενδορραχιαίας ή ενδοκοιλιακής χορήγησης νατριούχου κολιστιμεθάτης στη θεραπεία της μηνιγγίτιδας δεν έχει ερευνηθεί συστηματικά σε κλινικές δοκιμές και υποστηρίζεται μόνο από αναφορές περιστατικών. Τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη δοσολογία είναι πολύ περιορισμένα. Η πιο συχνά εμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης CMS ήταν η άσηπτη μηνιγγίτιδα (βλ. παράγραφο 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη ενδοφλέβια χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης με άλλα δυνητικά νεφροτοξικά ή νευροτοξικά φάρμακα θα πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή.

Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται ταυτόχρονη χρήση με άλλα σκευάσματα νατριούχου κολιστιμεθάτης, καθώς υπάρχει μικρή εμπειρία και υπάρχει πιθανότητα αθροιστικής τοξικότητας.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων *in vivo*. Ο μηχανισμός της μετατροπής της νατριούχου κολιστιμεθάτης στη δραστική ουσία, κολιστίνη, δεν έχει χαρακτηριστεί. Ο μηχανισμός της κάθαρσης της κολιστίνης συμπεριλαμβανομένης της διαχείρισής της από τους νεφρούς είναι επίσης άγνωστος. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη και η κολιστίνη δεν επήγαγαν τη δραστηριότητα κανενός από τα P 450 (CYP) ένζυμα που δοκιμάστηκαν (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 και 3A4/5) σε *in vitro* μελέτες σε ανθρώπινα ηπατικά κύτταρα.

Η δυνατότητα αλληλεπιδράσεων φαρμάκων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το **Colistin/Norma®** συγχορηγείται με φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν ένζυμα που μεταβολίζουν φάρμακα ή φάρμακα για τα οποία είναι γνωστό ότι αποτελούν υποστρώματα για μηχανισμούς νεφρικής μεταφοράς.

Λόγω των επιδράσεων της κολιστίνης στην απελευθέρωση ακετυλοχολίνης, μη αποπολωτικά μυοχαλαρωτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν νατριούχο κολιστιμεθάτη, καθώς οι δράσεις τους ενδέχεται να είναι παρατεταμένες (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη θεραπεία με νατριούχο κολιστιμεθάτη και μακρολίδες, όπως η αζιθρομυκίνη και η κλαριθρομυκίνη, ή φθοριοκινιλόνες, όπως η νορφλοξασίνη και η σιπροφλοξασίνη, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή σε ασθενείς με βαρεία μυασθένεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συγχορήγηση της νατριούχου κολιστιμεθάτης με φάρμακα που παρουσιάζουν νευροτοξική ή/και νεφροτοξική δυναμική πρέπει να αποφευχθεί. Συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών της ομάδας των αμινογλυκοσίδων όπως γενταμικίνη, αμικασίνη, νετιλμικίνη και τομπραμυκίνη. Επίσης μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος νεφροτοξικότητας εάν συγχορηγείται με αντιβιοτικά της ομάδας των κεφαλοσπορινών.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση νατριούχου κολιστιμεθάτης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες εφάπαξ δόσεως σε έγκυες γυναίκες δείχνουν ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη 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 της νατριούχου κολιστιμεθάτης στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3- Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια). Η νατριούχος κολιστιμεθάτη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο όταν το όφελος για τη μητέρα αντισταθμίζει τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Η νατριούχος κολιστιμεθάτη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη πρέπει να χορηγείται σε θηλάζουσες μητέρες μόνο όταν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Νευροτοξικότητα, με πιθανότητα ζάλης, σύγχυσης ή οπτικών διαταραχών έχουν αναφερεθεί μετά την παρεντερική χορήγηση της νατριούχου κολιστιμεθάτης. Αν αυτές οι επιδράσεις εμφανιστούν οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ώστε να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

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 μπορεί να περιλαμβάνονται άπνοια, παροδικές αισθητηριακές διαταραχές (όπως παραισθησία προσώπου και ίλιγγος), και σπάνια αγγειοκινητική αστάθεια, διαταραχή στην ομιλία, διαταραχές στην όραση, σύγχυση, ή ψύχωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες στη νεφρική λειτουργία έχουν αναφερθεί, συνήθως μετά από χρήση δόσεων υψηλότερων των συνιστώμενων σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ή λόγω αστοχίας μείωσης της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είτε μετά από συγχορήγηση με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. 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 ποσοστό περίπου 20% 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.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών
Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του:
Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων
Μεσογείων 284,
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

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 κολιστίνης 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, άλλα αντιμικροβιακά, πολυμυξίνες.

Κωδικός ATC: J01XB01

Μηχανισμός δράσης
Η κολιστίνη είναι ένας κυκλικός πολυπεπτιδικός αντιβακτηριακός παράγοντας που ανήκει στην ομάδα των πολυμυξινών. Οι πολυμυξίνες δρουν καταστρέφοντας την κυτταρική μεμβράνη και οι προκύπτουσες επιπτώσεις είναι θανατηφόρες για το βακτήριο. Οι πολυμυξίνες είναι επιλεκτικές για αερόβια αρνητικά κατά Gram βακτήρια που έχουν υδρόφοβη εξωτερική μεμβράνη.

Αντοχή
Τα ανθεκτικά βακτήρια χαρακτηρίζονται από τροποποιημένες φωσφορικές ομάδες λιποπολυσακχαριτών, που υποκαθίστανται από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη. Τα εκ φύσεως ανθεκτικά αρνητικά κατά Gram βακτήρια, όπως ο *Proteus mirabilis* και η *Burkholderia cepacia*, παρουσιάζουν πλήρη υποκατάσταση των φωσφορικών λιπιδίων τους από αιθανολαμίνη ή αμινοαραβινόζη.

Αναμένεται διασταυρούμενη αντοχή μεταξύ της κολιστίνης (πολυμυξίνη Ε) και της πολυμυξίνης Β. Καθώς ο μηχανισμός δράσης των πολυμυξινών είναι διαφορετικός από αυτόν των άλλων αντιβακτηριακών παραγόντων, η αντοχή στην κολιστίνη και στην πολυμυξίνη, μόνο μέσω του παραπάνω μηχανισμού, δεν αναμένεται να έχει ως αποτέλεσμα αντοχή σε άλλες φαρμακοθεραπευτικές κατηγορίες.

Φαρμακοκινητική/Φαρμακοδυναμική
Έχει αναφερθεί ότι η βακτηριοκτόνος δράση των πολυμυξινών επί των ευαίσθητων βακτηρίων εξαρτάται από τη συγκέντρωση. Ο λόγος fAUC/MIC θεωρείται ότι συσχετίζεται με την κλινική αποτελεσματικότητα.

Όρια ευαισθησίας EUCAST

	Ευαίσθητο (S)	Ανθεκτικό (R) [α]
Acinetobacter spp.	Ε ≤2	Α>2 mg/L
Enterobacterales	Ε ≤2	Α>2 mg/L
Pseudomonas spp.	Ε ≤2	Α>2 mg/L

[α] Τα όρια ευαισθησίας ισχύουν για δοσολογία 2-3 εκατομμύρια IU x 3. Ενδέχεται να απαιτείται δόση φόρτισης (9 εκατομμύρια IU).

Ευαισθησία
Ο επιπολασμός επίκτητης αντοχής μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και χρονικά για επιλεγμένα είδη και τοπικές πληροφορίες για την αντοχή είναι επιθυμητές, ιδιαίτερα για τη θεραπεία βαριών λοιμώξεων. Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών, όταν ο τοπικός επιπολασμός της αντοχής είναι τέτοιος ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα να είναι υπό αμφισβήτηση, τουλάχιστον σε ορισμένους τύπους λοιμώξεων.

Συνήθως ευαίσθητα είδη
Acinetobacter baumanii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa
Είδη για τα οποία η επίκτητη αντοχή ενδέχεται να αποτελέσει πρόβλημα
Stenotrophomonas maltophilia
*Achromobacter xylosoxidans (*formerly *Alcaligenes xylosoxidans)*
Εγγενώς ανθεκτικοί οργανισμοί
Burkholderia cepacia and related species
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση
Οι πληροφορίες για τη φαρμακοκινητική της νατριούχου κολιστιμεθάτης (CMS) και της κολιστίνης είναι περιορισμένες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φαρμακοκινητική σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση διαφέρει από αυτή σε ασθενείς με λιγότερο βαριά φυσιολογική διαταραχή και από αυτή σε υγιείς εθελοντές. Τα ακόλουθα δεδομένα βασίζονται σε μελέτες που χρησιμοποίησαν HPLC για να προσδιορίσουν τις συγκεντρώσεις CMS/κολιστίνης στο πλάσμα.

Μετά από έγχυση νατριούχου κολιστιμεθάτης, το μη δραστικό προφάρμακο μετατρέπεται στην δραστική κολιστίνη. Έχει δειχθεί ότι οι μέγιστες συγκεντρώσεις της κολιστίνης στο πλάσμα παρουσιάζονται με καθυστέρηση έως και 7 ωρών μετά τη χορήγηση νατριούχου κολιστιμεθάτης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση.

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

Κατανομή
Ο όγκος κατανομής της κολιστίνης σε υγιή άτομα είναι μικρός και αντιστοιχεί προσεγγιστικά στο εξωκυττάριο υγρό (ECF). Ο όγκος κατανομής σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση είναι σχετικά αυξημένος. Η πρόσδεση σε πρωτεΐνες είναι μέτρια και μειώνεται σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Απουσία μηνιγγικής φλεγμονής, η διείσδυση στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF) είναι ελάχιστη, αλλά αυξάνει παρουσία μηνιγγικής φλεγμονής.

Τόσο το CMS όσο και η κολιστίνη επιδεικνύουν γραμμική ΦΚ σε κλινικά σχετικό εύρος δόσεων.

Αποβολή
Εκτιμάται ότι κατά προσέγγιση 30% της νατριούχου κολιστιμεθάτης μετατρέπεται σε κολιστίνη σε υγιή άτομα, η κάθαρσή της εξαρτάται από την κάθαρση κρεατινίνης και με μειούμενη νεφρική λειτουργία, μετατρέπεται σε κολιστίνη μεγαλύτερο ποσοστό CMS. Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min, η

έκταση της μετατροπής μπορεί να φτάσει το 60 έως 70%. Το CMS αποβάλλεται κατά κύριο λόγο από τα νεφρά μέσω σπειραματικής διήθησης. Σε υγιή άτομα, το 60% έως 70% του CMS απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα εντός 24 ωρών.

Η αποβολή της δραστικής κολιστίνης είναι ατελώς χαρακτηρισμένη. Η κολιστίνη υφίσταται εκτενή νεφρική σωληναριακή επαναπορρόφηση και μπορεί είτε να καθαρθεί μη νεφρικά είτε να υποστεί νεφρικό μεταβολισμό με δυνατότητα νεφρικής συσσώρευσης. Η κάθαρση της κολιστίνης μειώνεται σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας, πιθανώς λόγω αυξημένης μετατροπής του CMS.

Ο χρόνος ημιζωής της κολιστίνης σε υγιή άτομα και σε άτομα με κυστική ίνωση αναφέρεται ότι είναι 3 ώρες και 4 ώρες αντίστοιχα, με συνολική κάθαρση περίπου 3 l/ώρα. Σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, ο χρόνος ημιζωής αναφέρθηκε ότι είναι παρατεταμένος σε περίπου 9-18 ώρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα στοιχεία για πιθανή γενοτοξικότητα της νατριούχου κολιστιμεθάτης είναι περιορισμένα ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία καρκινογένεσης. Η νατριούχος κολιστιμεθάτη 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 μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς σχετικά την επίδραση στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στη γονιμότητα ποντικών και αρουραίων σε ενδοφλέβιες δόσεις έως 25 mg/kg/ημέρα.

Δεν υπάρχουν άλλα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας σχετικά με τον συνταγογράφοντα που είναι επιπρόσθετα στα στοιχεία ασφάλειας που προέρχονται από την έκθεση του ασθενούς και έχουν ήδη συμπεριληφθεί σε άλλες ενότητες της ΠΧΠ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ουδέν.

6.2 Ασυμβατότητες

Οι μικτές εγχύσεις, ενέσεις και διαλύματα για εισπνοή που εμπεριέχουν νατριούχο κολιστιμεθάτη πρέπει να αποφεύγονται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν το άνοιγμα
3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση
Η υδρόλυση της κολιστιμεθάτης αυξάνεται σημαντικά όταν ανασύσταται και αραιώνεται κάτω από την κρίσιμη μικκυλιακή συγκέντρωση των περίπου 80.000 IU ανά ml.
Τα διαλύματα κάτω από αυτήν τη συγκέντρωση θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως.

Η χημική και η φυσική εν χρήσει σταθερότητα του ανασυσταμένου διαλύματος στο αρχικό φιαλίδιο, σε συγκέντρωση ≥ 80,000 IU/ml, έχει αποδειχθεί για 24 ώρες στους 2 με 8°C.

Από μικροβιολογική άποψη, εκτός αν η μέθοδος ανοίγματος/ανασύστασης/αραίωσης αποκλείει το κίνδυνο μικροβιακής επιμόλυνσης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως.

Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο εν χρήσει χρόνος φύλαξης και οι συνθήκες, είναι υπό την ευθύνη του χρήστη.

Διαλύματα τα οποία έχουν αραιωθεί πέρα από τον όγκο του αρχικού φιαλιδίου και / ή σε συγκέντρωση < 80,000 IU/ml, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως.
Τα διαλύματα για έγχυση στην περιτοναϊκή κοιλότητα ή στην κοιλότητα του υπεζωκότος, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ανασύσταση του προϊόντος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση/αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος (βλ. παράγραφο 6.3).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το προϊόν διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο των 10ml, σφραγισμένο με ελαστικό πώμα και προστατευμένο από ένα κυάθιο αλουμινίου στο οποίο είναι ενσωματωμένο λευκό, πλαστικό καπάκι.
Το προϊόν διατίθεται σε συσκευασίες του 1, των 10 και 30 φιαλιδίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα διαλύματα είναι μόνο για μια χρήση.
Το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν τη χορήγηση. Το διάλυμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο αν είναι διαυγές και απαλλαγμένο από σωματίδια.

Το **Colistin/Norma®** πρέπει να ανασυσταθεί, υπό άσηπτες συνθήκες, με όχι περισσότερο από 10 ml διαλύματος χλωριούχου νατριου 9 mg/ml (0.9%) ή ενέσιμου ύδατος ανά φιαλίδιο, ώστε να παραχθεί ένα διαυγές άχρωμο έως κιτρινωπό διάλυμα.
Κατά την ανασύσταση περιστρέψτε ελαφρώς για την αποφυγή δημιουργίας αφρού.

Μετά την ανασύσταστη, το διάλυμα πρέπει να αραιώνεται περαιτέρω σε κατάλληλο όγκο για έγχυση σε διάστημα 30 έως 60 λεπτά με διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0.9%) (συνήθως 50 ml διαλύματος χλωριούχου νατρίου 0.9%).

Τα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

Για πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα του ανασυσταμένου προϊόντος (βλ. παράγραφο 6.3).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.
τηλ: 210 52 22 282
Φαξ: 210 52 41 368
email: info@normahellas.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

113541/03-11-2022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 03 Νοεμβρίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

03 Νοεμβρίου 2022

NORMA HELLAS S.A.
54th Menandrou str, 104 31 Athens
Tel. 210 52.22.282 Fax 210 52.41.368
email: info@normahellas.gr

SPC-1871705_01-01

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Colistin/Norma® 3 million international units (IU) powder for solution for infusion.

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains 3 million international units (IU) of colistimethate sodium.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.

White to off-white powder.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Colistin/Norma® is indicated in adults and children, including neonates, for the treatment of serious infections due to selected aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options (see sections 4.2, 4.4, 4.8 and 5.1.).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

The dose to be administered and the treatment duration should take into account the severity of the infection as well as the clinical response. Therapeutic guidelines should be adhered to.

The dose is expressed in international units (IU) of colistimethate sodium (CMS). A conversion table from CMS in IU to mg of CMS as well as to mg of colistin base activity (CBA) is included at the end of this section.

Posology

The following dose recommendations are made based on limited population-pharmacokinetic data in critically ill patients (see section 4.4):

Adults and adolescents
Maintenance dose 9 MIU/day in 2-3 divided doses.

In patients who are critically ill, a loading dose of 9 MIU should be administered.
The most appropriate time interval from the loading dose to the first maintenance dose has not been determined.

Modelling suggests that loading and maintenance doses of up to 12 MIU may be required in patients with good renal function in some cases. However, clinical experience with such doses is extremely limited and safety has not been established.

The loading dose applies to patients with normal and impaired renal function, including those on renal

replacement therapy.

Renal impairment
Dose adjustments in renal impairment are necessary, but pharmacokinetic data available for patients with impaired renal function is very limited.

The following dose adjustments are suggested as guidance.

Dose reductions are recommended for patients with creatinine clearance < 50 ml/min:

Twice daily dosing is recommended.

Creatinine clearance (ml/min)	**Daily Dose (divided into two doses)**
< 50-30	5.5-7.5 MIU
< 30-10	4.5-5.5 MIU
< 10	3.5 MIU

MIU = million IU

Haemodialysis and continuous haemo(dia)filtration
Colistin appears to be dialyzable through conventional haemodialysis and continuous venovenous haemo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF). There is extremely limited data from population PK studies in very small numbers of patients on renal replacement therapy. Firm dose recommendations cannot be made. The following dosage regimens could be considered.

Haemodialysis (HD)
No-HD days: 2.25 MIU/day (2.2-2.3 MIU/day).
HD days: 3 MIU/day, administered after the HD session.
Twice daily dosing is recommended.

CVVHF/ CVVHDF
As in patients with normal renal function. Three times daily dosing is recommended.

Hepatic impairment
There is no data on patients with hepatic impairment. Caution is advised when colistimethate sodium is administered to these patients.

Elderly
Dose adjustments in elderly patients with normal renal function are not considered necessary.

Paediatric population
The data supporting the dosage regimen in paediatric patients is very limited. Renal maturity should be taken into consideration when selecting the dose. The dose should be based on lean body weight.

Children ≤ 40kg
75,000 - 150,000 IU/kg/day divided into 3 doses.

For children weighing more than 40 kg, use of the dosing recommendation for adults should be considered.

The use of doses > 150,000 IU/kg/day has been reported in children with cystic fibrosis.

There is no data regarding the use or magnitude of the loading dose in critically ill children.

No dose recommendations have been established in children with impaired renal function.

In conditions requiring dose reduction (e.g. moderate to severe renal impairment, children ≤ 40 kg,) **Colistin/Norma®** 1 or 2 MIU should be used as a more convenient dose content for a patient.

Method of administration
Colistin/Norma® is administered intravenously as a slow infusion over 30-60 minutes.

Patients with totally implantable venous access device (TIVAD) may tolerate a bolus injection of up to 2 million units in 10 ml, over a minimum of 5 minutes (see section 6.6).

Colistimethate sodium undergoes hydrolysis to the active substance colistin in aqueous solution. For dose preparation, particularly where combination of multiple vials is needed, reconstitution of the required dose must be performed using strict aseptic technique (see section 6.6).

Dose conversion table:

In the EU, the colistimethate sodium (CMS) dose must be prescribed and administered only as international units (IU). The vial label indicates the number of IU per vial.

Confusion and dosage errors have been observed due to different expressions of dose in terms of potency. In the USA and other parts of the world, the dose is expressed as milligrams of colistin base activity (mg CBA).

The following conversion table is intended for information and the values should be considered nominal and approximate only.

CMS conversion table

Potency		**≈ CMS mass (mg)***
IU	**≈ mg CBA**	
12,500	0.4	1
150,000	5	12
1,000,000	34	80
4,500,000	150	360
9,000,000	300	720

* Nominal potency of the drug substance = 12,500 IU/mg

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to colistimethate sodium, colistin or other polymyxins.

4.4 Special warnings and precautions for use

Consideration should be given to co-administering intravenous colistimethate sodium with another antibacterial agent whenever this is possible, taking into account the susceptibilities of the pathogen(s) under treatment. As the development of resistance to intravenous colistin has been reported in particular when used as monotherapy, co-administration with another antibacterial should be considered in order to prevent the emergence of resistance.

There is limited clinical data on the efficacy and safety of intravenous colistimethate sodium. The recommended doses in all subpopulations are based on limited data (clinical and pharmacokinetic / pharmacodynamic). In particular, there is limited data on the safety of high-dose use (> 6 MIU/day) and the use of a loading dose, as well as on special populations (patients with renal impairment and the paediatric population). **Colistin/Norma®** should only be used when other, more commonly prescribed, antibiotics are not effective or appropriate.

Renal function should be monitored at the start of treatment and regularly during treatment in all patients. The dose of colistimethate sodium should be adjusted according to creatinine clearance (see section 4.2). Patients who are hypovolaemic or those receiving other potentially nephrotoxic drugs are at increased risk for nephrotoxicity from colistin (see sections 4.5 and 4.8). In some studies, nephrotoxicity has been reported to be associated with cumulative dose and treatment duration. The benefit of prolonged treatment duration should be balanced against the potentially increased risk of renal toxicity.

Caution is advised when colistimethate sodium is administered to infants < 1 year of age, as renal function is not fully mature in this age group. Furthermore, the effect of immature renal and metabolic function on the conversion of colistimethate sodium to colistin is not known.

In case of allergic reaction, colistimethate sodium treatment must be discontinued and appropriate measures taken.

High serum concentrations of colistimethate sodium, which may be associated with overdose or failure to reduce the dose in patients with renal impairment, have been reported to lead to neurotoxic effects such as facial paraesthesia, muscle weakness, vertigo, slurred speech, vasomotor instability, visual disturbances, confusion, psychosis and apnoea. Monitoring for perioral paraesthesia and paraesthesia in the extremities should be performed, as these are signs of overdose (see section 4.9).

Colistimethate sodium is known to reduce presynaptic release of acetylcholine at the neuromuscular junction, and should be used with the utmost caution and only if clearly necessary in patients with myasthenia gravis.

Respiratory arrest has been reported following intramuscular administration of colistimethate sodium. Impaired renal function increases the likelihood of apnoea and neuromuscular blockade following colistimethate sodium administration.

Colistin/Norma® should be used with extreme caution in patients with porphyria.

Antibiotic-associated colitis and pseudomembranous colitis have been reported with almost all antibacterial agents and may occur with colistimethate sodium. Their severity may range from mild to life-threatening. It is important to consider this diagnosis in patients who develop diarrhoea during or after colistimethate sodium use (see section 4.8). Discontinuation of treatment and administration of specific treatment for *Clostridium difficile* should be considered. Medicinal products that inhibit intestinal peristalsis should not be used.

Intravenous colistimethate sodium does not cross the blood-brain barrier to a clinically relevant extent. The use of intrathecal or intraventricular administration of colistimethate sodium in the treatment of meningitis has not been systematically investigated in clinical trials and is supported only by case reports. Data supporting the posology is very limited. The most frequently occurring side effect of CMS administration was aseptic meningitis (see section 4.8).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Concomitant intravenous administration of colistimethate sodium with other potentially nephrotoxic or neurotoxic medications should be performed with extreme caution.

Caution should be exercised when there is concomitant use with other colistimethate sodium formulations, as there is little experience and cumulative toxicity is likely.

No *in vivo* interaction studies have been performed. The mechanism of conversion of colistimethate sodium to the active substance, colistin, has not been characterised. The mechanism of colistin clearance, including

renal handling, is also unknown. Colistimethate sodium and colistin did not induce the activity of any P 450 (CYP) enzyme tested (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 and 3A4/5) in *in vitro* studies in human hepatocytes.

The potential for drug-drug interactions should be borne in mind when **Colistin/Norma®** is co-administered with drugs known to inhibit or induce drug-metabolising enzymes or drugs known to be substrates for renal transport mechanisms.

Due to the effects of colistin on acetylcholine release, non-depolarising muscle relaxants should be used with caution in patients receiving colistimethate sodium, as their effects may be prolonged (see section 4.4).

Concomitant treatment with colistimethate sodium and macrolides, such as azithromycin and clarithromycin, or fluoroquinolones, such as norfloxacin and ciprofloxacin, should be performed with caution in patients with myasthenia gravis (see section 4.4).

Co-administration of colistimethate sodium with drugs exhibiting neurotoxic and/or nephrotoxic potential should be avoided. Including aminoglycoside antibiotics such as gentamicin, amikacin, netilmicin and tobramycin. The risk of nephrotoxicity may also be increased, if co-administered with cephalosporin antibiotics.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

There is no adequate data on the use of colistimethate sodium in pregnant women. Single-dose studies in pregnant women indicate that colistimethate sodium crosses the placenta and there may be a risk of embryotoxicity, if repeated doses are administered to pregnant patients. Animal studies are insufficient with respect to the effect of colistimethate sodium on reproduction and development (see section 5.3 - Preclinical safety data). Colistimethate sodium should only be used during pregnancy when the benefit for the mother outweighs the potential risk to the foetus.

Colistimethate sodium is excreted in breast milk. Colistimethate sodium should only be administered to breast-feeding mothers when absolutely necessary.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Neurotoxicity, with the possibility of dizziness, confusion or visual disturbances, has been reported following parenteral administration of colistimethate sodium. If these effects occur, patients should be warned not to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The likelihood of side effects may be related to the patient's age, renal function and general condition.

Neurological effects have been reported in up to 27% of patients with cystic fibrosis. These are generally mild and resolve during or shortly after treatment discontinuation.

Neurotoxicity may be associated with overdose, failure to reduce the dose in patients with renal impairment, and the co-administration of either neuromuscular relaxants or other drugs with similar neurological effects. Dose reduction may alleviate the symptoms. Symptoms may include apnoea, transient sensory disturbances (such as facial paraesthesia and vertigo), and, rarely, vasomotor instability, speech impairment, visual disturbances, confusion, or psychosis.

Side effects in renal function have been reported, usually following use of higher than recommended doses in patients with normal renal function, or due to failure to reduce the dose in patients with renal impairment or

following co-administration with other nephrotoxic drugs. Symptoms are usually reversible upon discontinuation of treatment.

In patients with cystic fibrosis (CF) treated within the recommended limits, nephrotoxicity appears to be rare (less than 1%). Signs of nephrotoxicity have been reported in approximately 20% of seriously ill non-CF patients.

Hypersensitivity reactions including skin anaphylaxis and drug fever have been reported. If these occur, treatment should be discontinued.

Local irritation may occur at the injection site.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the:
National Organization for Medicines
284, Messogion Ave.,
GR-15562 Cholargos, Athens
Tel.: + 30 21 32040337
Fax: + 30 21 06549585
Website: http://www.eof.gr
http://www.kitrinikarta.gr

4.9 Overdose

Overdose may have an impact on neuromuscular inhibition, resulting in muscle weakness, apnoea and possible respiratory arrest. Overdose can also cause acute renal failure characterised by decreased urine output and increased serum concentrations of urea and creatinine.

There is no specific antidote, it is managed by symptomatic treatment. Measures to increase the rate of colistin elimination e.g. mannitol diuresis induction, prolonged haemodialysis or peritoneal dialysis may be taken, but effectiveness is not known.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antibacterials for systemic use, other antibacterials, polymyxins.

ATC Code: J01XB01

Mechanism of action
Colistin is a cyclic polypeptide antibacterial agent belonging to the polymyxin group. Polymyxins act by damaging the cell membrane and the resulting effects are lethal to the bacterium. Polymyxins are selective for aerobic Gram-negative bacteria that have a hydrophobic outer membrane.

Resistance
Resistant bacteria are characterised by modification of the phosphate groups of lipopolysaccharides, which become substituted with ethanolamine or aminoarabinose. Naturally resistant Gram-negative bacteria, such

as *Proteus mirabilis* and *Burkholderia cepacia*, show complete substitution of their phosphate lipids by ethanolamine or aminoarabinose.

Cross-resistance between colistin (polymyxin E) and polymyxin B is expected. Since the mechanism of action of the polymyxins is different from that of other antibacterial agents, resistance to colistin and polymyxin by the above mechanism alone would not be expected to result in resistance to other drug classes.

Pharmacokinetics/Pharmacodynamics
Polymyxins have been reported to have a concentration-dependent bactericidal effect on susceptible bacteria. fAUC/ MIC is considered to be correlated with clinical efficacy.

EUCAST breakpoints

	Susceptible (S)	Resistant (R) [a]
Acinetobacter spp.	S ≤2	R>2 mg/L
Enterobacterales	S ≤2	R>2 mg/L
Pseudomonas spp.	S ≤2	R>2 mg/L

[a] Breakpoints apply to dosage of 2-3 MIU x 3. A loading dose (9 MIU) may be required.

Susceptibility
The prevalence of acquired resistance may vary geographically and with time for selected species and local information on resistance is desirable, particularly when treating severe infections. As necessary, expert advice should be sought when the local prevalence of resistance is such that the utility of the agent, at least in some types of infections, is questionable.

Commonly susceptible species
Acinetobacter baumanii
Haemophilus influenzae
Klebsiella spp
Pseudomonas aeruginosa
Species for which acquired resistance may be a problem
Stenotrophomonas maltophilia
*Achromobacter xylosoxidans (*formerly *Alcaligenes xylosoxidans)*
Inherently resistant organisms
Burkholderia cepacia and related species
Proteus spp
Providencia spp
Serratia spp

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Information on the pharmacokinetics of colistimethate sodium (CMS) and colistin is limited. There are indications that pharmacokinetics in critically ill patients differ from those in patients with less severe physiological derangement and from those in healthy volunteers. The following data is based on studies that used HPLC to determine CMS/colistin plasma concentrations.

After colistimethate sodium infusion, the inactive pro-drug is converted to the active colistin. Peak plasma concentrations of colistin have been shown to occur with a delay of up to 7 hours after colistimethate sodium administration in critically ill patients.

Gastrointestinal absorption does not occur to a significant extent in normal individuals.

Distribution
The volume of distribution of colistin in healthy subjects is low and corresponds approximately to the extracellular fluid (ECF). The volume of distribution is relevantly enlarged in critically ill patients. Protein binding is moderate and decreases at higher concentrations. In the absence of meningeal inflammation, penetration into the cerebrospinal fluid (CSF) is minimal, but increases in the presence of meningeal inflammation.

Both CMS and colistin exhibit linear PK in clinically relevant dose range.

Elimination
It is estimated that approximately 30% of colistimethate sodium is converted to colistin in healthy subjects, its clearance is dependent on creatinine clearance and as renal function decreases, a greater portion of CMS is converted to colistin. In patients with creatinine clearance < 30 ml/min, the extent of conversion could be as high as 60 to 70%. CMS is eliminated predominantly by the kidneys via glomerular filtration. In healthy subjects, 60% to 70% of CMS is excreted unchanged in the urine within 24 hours.

The elimination of the active colistin is incompletely characterised. Colistin undergoes extensive renal tubular reabsorption and may either be cleared non-renally or undergo renal metabolism with the potential for renal accumulation. Colistin clearance is decreased in renal impairment, possibly due to increased conversion of CMS.

Half-life of colistin in healthy subjects and in cystic fibrosis patients is reported to be 3 hours and 4 hours respectively, with a total clearance of approximately 3 l/h. In critically ill patients, half-life has been reported to be prolonged to approximately 9-18 hours.

5.3 Preclinical safety data

Data on potential genotoxicity of colistimethate sodium is limited and there is no evidence of carcinogenicity. Colistimethate sodium has been shown to cause chromosomal mutations in human lymphocytes, "*in vitro*". This effect may be associated with a decrease in mitotic index, which has also been observed.

Animal studies are insufficient with respect to effects on reproduction and development. No effects on fertility were observed in mice and rats at intravenous doses up to 25 mg/kg/day.

There are no other prescriber-related preclinical safety data that are additional to the safety data derived from patient exposure and already included in other sections of the SmPC.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

None.

6.2 Incompatibilities

Mixed infusions, injections and inhalation solutions containing colistimethate sodium should be avoided.

6.3 Shelf life

Before opening
3 years

After reconstitution
The hydrolysis of colistimethate is significantly increased when reconstituted and diluted below the critical micelle concentration of approximately 80,000 IU per ml.
Solutions below this concentration should be used immediately.

The chemical and physical in-use stability of the reconstituted solution in the original vial at a concentration ≥ 80,000 IU/ml has been demonstrated for 24 hours at 2 to 8°C.

From a microbiological point of view, unless the method of opening/reconstitution/dilution precludes the risk of microbial contamination, the product should be used immediately.

If not used immediately, in-use storage time and conditions are under the responsibility of the user.

Solutions that have been diluted beyond the volume of the original vial and/or at a concentration < 80,000 IU/ml should be used immediately.
The solutions for infusion into the peritoneal or pleural cavity should be used immediately after reconstitution of the product.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

For storage conditions after reconstitution/dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

The product is supplied in a 10 ml glass vial, sealed with a rubber stopper and protected by an aluminium seal with an embedded white plastic cap.
The product is available in packs of 1, 10 and 30 vials.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The solutions are for single use only.
The solution should be visually inspected for particulate matter and discolouration prior to administration. The solution can only be used if it is clear and free from particles.

Colistin/Norma® must be aseptically reconstituted with no more than 10 ml of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution or water for injections per vial to obtain a clear colourless to yellowish solution.
During reconstitution, rotate gently to avoid foaming.

After reconstitution, the solution should be further diluted at an appropriate volume for infusion over 30 to 60 minutes with sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion (usually 50 ml of sodium chloride 0.9% solution).

The solutions should be used immediately after reconstitution (see section 4.2).

For information on the stability of the reconstituted product, see section 6.3.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

NORMA HELLAS S.A.
54 Menandrou Str., 10431 Athens, Greece
Tel: +30 210 52 22 282
Fax: +30 210 52 41 368
email: info@normahellas.gr.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

113541/03-11-2022

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION / RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 03 November 2022

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

03 November 2022

NORMA HELLAS S.A.
54th Menandrou str, 104 31 Athens
Tel. 210 52.22.282 Fax 210 52.41.368
email: info@normahellas.gr