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
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 (Ε)	Ανθεκτικό (Α)[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

ΝΟΡΜΑ ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Μενάνδρου 54, 10431 Αθήνα.
Τηλ. 210 52.22.282 Φαξ 210 52.41.368
email: info@normahellas.gr