

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI

DİKKAT: Bu ilaç, intramüsküler ve/veya intratekal olarak sadece hastanede yatan hastalara uygulanmalı ve bu sayede doktor tarafından sürekli gözetim sağlanmalıdır.

Böbrek fonksiyonu dikkatli bir şekilde izlenmeli ve böbrek hasarı ve azot tutulumu olan hastalara azaltılmış doz uygulanmalıdır. Polimiksin B sülfat kaynaklı nefrotoksitesisi olan hastalarda genellikle albüminüri, idrarda hücre görülmesi ve azotemi görülmektedir.

İdrar çıkışında azalma ve BUN değerinde artma mevcutsa tedavinin durdurulması gerekmektedir.

Nörotoksik reaksiyonlar, huzursuzluk, güçsüzlük, uyuşukluk, ataksi, peroral parestezi, ekstremitelerde hissizlik ve bulanık görme şeklinde ortaya çıkabilir. Bunlar genellikle yetersiz böbrek fonksiyonu ve/veya nefrotoksitesisi olan hastalarda bulunan yüksek serum düzeyleriyle ilişkilendirilir.

Polimiksin B sülfat ile diğer nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçların (özellikle basitrasin, streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, sefaloridin, paromomisin, viomisin ve kolistin) eş zamanlı veya ardışık kullanımından kaçınılmalıdır.

Polimiksin B sülfatın nörotoksitesisi, özellikle anestezi ve/veya kas gevşeticilerden hemen sonra uygulandığında, nöromüsküler blokaj nedeniyle solunum paralizine neden olabilir.

Gebelikte kullanım: Bu ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili güvenliliği belirlenmemiştir.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POLYNAT 500.000 I.U. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon;

500.000 I.U. polimiksin B'ye eşdeğer miktarda polimiksin B sülfat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit.....y.m

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz

Beyaz, beyazımsı liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER**4.1. Terapötik endikasyonlar**

Polimiksin B sülfat, *Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlı suşlarının neden olduğu idrar yolları, meninksler ve kan dolaşımı enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. *Pseudomonas aeruginosa*'nın duyarlı suşlarının neden olduğu göz enfeksiyonlarının tedavisinde topikal ve subkonjonktival olarak da kullanılabilir. Potansiyel olarak daha az toksik olan ilaçlar, etkisiz veya kontrendike olduğunda aşağıdaki organizmaların duyarlı suşlarının neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda endike olabilir:

- *Escherichia coli*, özellikle idrar yolu enfeksiyonu.
- *Aerobacter aerogenes* ve *Klebsiella pneumoniae*, özellikle bakteriyemi.
- *Haemophilus influenzae*, özellikle meninjiyal hastalık enfeksiyonu.

İlaca dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve polimiksin B sülfat ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak için, duyarlı bakterinin neden olduğundan şüphelenilen ya da kanıtlanan dirençli suşların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde tek başına ya da kombine kullanım (karbapenem vb.) önerilir.

Kültür ve duyarlılık bilgileri mevcut olduğunda bu bilgiler antibakteriyel tedavinin seçiminde ya da modifiye edilmesinde dikkate alınmalıdır. Bu tür verilerin yokluğunda, yerel epidemiyoloji ve duyarlılık modelleri tedavinin ampirik seçimine katkıda bulunabilir.

Menenjit ve diğer merkezi sinir sistemi enfeksiyonları: POLYNAT, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *H. influenzae*'nin dahil olduğu duyarlı gram negatif bakterilerin neden olduğu MENENJİAL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE SADECE İNTRATEKAL OLARAK KULLANILIR. Bazı durumlarda, intratekal polimiksin B bu enfeksiyonların tedavisi için tek başına kullanıldığında etkili olmuştur. Ancak intratekal polimiksin B genellikle bir parenteral antienfektif ile birlikte kullanılır (örneğin i.v. veya i.m. polimiksin B, i.v. meropenem, i.v. penisilin, i.v. sefalosporin). POLYNAT, i.m. veya i.v uygulama sonrasında serebrospinal sıvı

içine az nüfuz eder. Bu nedenle menenjit veya diğer merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde bu ilaç tek başına uygulanmamalıdır.

P. aeruginosa kaynaklı menenjitin tedavisi, *in vitro* duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır. İntratekal POLYNAT olağan tedavi yöntemlerine direnç gösteren veya yanıt vermeyen çoklu ilaç dirençli *P. aeruginosa* kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir.

İntratekal polimiksin B duyarlı *H. influenzae* kaynaklı menenjit tedavisi için alternatif olarak düşünülür.

Septisemi:

İ.V. veya i.m. POLYNAT duyarlı *P. aeruginosa*, *E. aerogenes* veya *K. pneumoniae* kaynaklı septisemi veya bakteriyeminin tedavisi için kullanılır. Ayrıca i.v. POLYNAT çoklu ilaç direncine sahip *A. baumannii* kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonlarının (sepsis) tedavisi için de kullanılır. POLYNAT, genellikle sadece daha az toksik olan diğer antienfektif ajanlar etkisiz veya kontrendike olduğu zaman kullanılır. POLYNAT, *P. aeruginosa* kaynaklı (metallo- β -laktamaz üreten suşları dahil) septisemi veya bakteriyeminin tedavisinde tercih edilen ilaç olabilir, tek başına veya diğer antienfektif ajanlarla beraber (örneğin aztreonam) kullanılabilir. Metallo- β -laktamaz üreten *P. aeruginosa* kaynaklı nazokomiyal kan dolaşımı enfeksiyonları uygun antienfektif tedavi uygulanmasına rağmen ölümle ve yüksek mortalite oranı ile sonuçlanabilir. Bu enfeksiyonlar için uygun tedavi yöntemi henüz belirlenememiştir.

İdrar yolu enfeksiyonları:

İ.V. veya i.m. POLYNAT duyarlı *P. aeruginosa* ve *E. coli*'nin neden olduğu ağır idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. POLYNAT, sadece daha az toksik olan diğer antienfektif ajanlar etkisiz veya kontrendike olduğu zaman bu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Parantral

Yetişkin ve çocuklar (2 yaşından büyük):

İntravenöz uygulama:

Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde doz 15.000-25.000 I.U./kg/gün'dür. İnfüzyon her 12 saatte bir verilebilir, ancak toplam günlük doz 25.000 I.U./kg/gün'ü geçmemelidir.

İntramüsküler uygulama:

Enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı olduğundan rutin olarak intramüsküler kullanım özellikle bebek ve çocuklarda önerilmez.

Dozaj 25.000-30.000 I.U./kg/gün'dür. Doz bölünebilir ve 4 ya da 6 saat arayla verilebilir.

İntratekal uygulama:

3-4 gün boyunca, günde bir defa olmak üzere 50.000 I.U.'dır. Sonra beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonra en az 2 hafta boyunca birer gün arayla 50.000 I.U.'dır.

MENENJİYAL HASTALIK ENFEKSİYONUNDA, POLYNAT'IN SADECE İNTRATEKAL YOL İLE UYGULANMASI GEREKİR.

Oftalmik uygulama:

Gözdeki *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için, yüzde 0,1 ila yüzde 0,25'lik bir konsantrasyon (mL başına 10.000 ila 25.000 birim), saatte 1 ila 3 damla uygulanır ve yanıtı göre aralıklar artırılır.

Kornea ve konjonktivanın *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi için dozaj 100.000 I.U./gün'dür.

Not: 25.000 I.U./kg/gün üzerindeki toplam sistemik uygulamadan ve oftalmik damlatmadan kaçınılmalıdır.

Uygulama şekli:

POLYNAT, intravenöz, intramüsküler, intratekal ve oftalmik olarak kullanılır. Güvenli kullanım için parenteral çözeltiler buzdolabında saklanmalıdır ve kullanılmayan kısım 72 saat sonra atılmalıdır.

Çözeltilerin hazırlanması:

İntravenöz:

Bir flakon içeriği (500.000 I.U. polimiksin B), yaklaşık olarak 1000-1667 I.U./mL'lik çözelti elde etmek için 300-500 mL % 5 dekstroz ile çözülür.

POLYNAT'ın i.v. yoldan infüzyonu genellikle 60-90 dakikalık bir sürede uygulanır. İnfüzyon süresi 30 dakikadan daha kısa olmamalıdır. Nöromüsküler blokaj riski nedeniyle, hızlı i.v. enjeksiyonlardan kaçınılmalıdır.

İntramüsküler:

500.000 I.U. polimiksin B yaklaşık 250.000 I.U./mL'lik çözelti elde etmek için 2 mL steril enjeksiyonluk suda veya % 0,9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinde veya % 1 prokain hidroklorür enjeksiyonluk çözeltisinde çözülür.

İ.M. enjeksiyonlar gluteal kasın üst dış kadrana derinden uygulanmalıdır ve enjeksiyon bölgeleri değiştirilmelidir.

İntratekal:

İntratekal uygulama için, bir flakon içeriği 10 mL % 0,9 sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisi ile çözülür. Böylece konsantrasyonu 50.000 I.U./mL olan çözelti elde edilir.

Prokain hidroklorür çözeltisi POLYNAT'ın intratekal enjeksiyonlarının hazırlanması için kullanılmamalıdır.

İntratekal: *P. aeruginosa* kaynaklı menenjit için tedavi seçeneği.

Oftalmik:

500.000 I.U. polimiksin B yaklaşık 10.000 ile 25.000 IU/mL'lik çözelti elde etmek için 20 ile 50 mL steril enjeksiyonluk su veya sodyum klorür enjeksiyonluk çözeltisinde çözülür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması yoktur.

Böbrek yetmezliği:

İntravenöz:

Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde 15.000–25.000 I.U./kg/gün olan doz, böbrek yetmezliği olan bireyler için 15.000 I.U./kg'dan daha düşük olmalıdır.

İntramüsküler:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozaj (25.000–30.000 I.U./kg/gün) azaltılmalıdır.

Serum polimiksin B dozu kontrol edilmelidir i.v. veya i.m. dozu istenilen serum konsantrasyonunu korumak için ayarlanmalıdır.

Kreatinin klerensi 30-80 mL/dakika olan hastalara, tedavinin ilk günü 2,5 mg/kg POLYNAT i.v. yükleme dozu verilmelidir. Sonra günde 1-1,5 mg/kg doz verilmelidir. Kreatinin klerensi 25-30 mL/dakikadan az olan hastalara bu dozlar her 2-3 günde bir verilmelidir.

Alternatif olarak, kreatinin klerensi 20 mL/dakikadan fazla olan hastalara normal günlük dozun % 75-100'ü bölünmüş 2 doz halinde 12 saatte bir uygulanabilir. Kreatinin klerensi 5-20 mL/dakika olan hastalara günlük dozun % 50'si bölünmüş 2 doz halinde her 12 saatte bir uygulanabilir. Kreatinin klerensi 5 mL/dakikadan az olan hastalara ise normal günlük dozun % 30'u her 12-18 saatte bir uygulanabilir.

Pediyatrik popülasyon:

İntravenöz:

Normal böbrek fonksiyonu olan bebeklerde yan etkileri olmadan 40.000 I.U./kg/gün olarak kullanılır.

İntramüsküler:

Özellikle bebek ve çocuklarda enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı olduğundan rutin olarak intramüsküler kullanım önerilmez. Normal böbrek fonksiyonu olan bebeklerde yan etkileri olmadan 40.000 I.U./kg/gün olarak kullanılır.

Not: 45.000 I.U./kg/gün gibi yüksek dozlar, *Pseudomonas aeruginosa*'nın neden olduğu sepsiste prematüre ve yenidoğan bebeklerde sınırlı klinik çalışmalarda kullanılmıştır.

İntratekal:

2 yaşın üzerindeki çocuklarda:

3-4 gün boyunca 50.000 I.U.'dır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonra en az 2 hafta boyunca birer gün arayla kez 50.000 I.U.'dır.

2 yaşın altındaki çocuklarda:

Doz 3-4 gün boyunca günde bir defa olmak üzere 20.000 I.U. veya birer gün arayla 25.000 I.U.'dır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonra en az 2 hafta boyunca birer gün arayla 25.000 I.U. olarak devam edilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonları yetersiz olabilir, bu nedenle böbrek fonksiyonları, tedaviden önce ve tedavi sırasında düzenli olarak kontrol edilmeli ve doz ayarı yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Bu ilaç polimiksinlere karşı hipersensitivite reaksiyonu hikayesi olan kişilerde ve myastenia gravisli hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

POLYNAT, intramüsküler ve/veya intratekal verildiğinde denetim sağlamak adına bir doktor tarafından sadece yatan hastalara verilmelidir.

Böbrek fonksiyonları dikkatlice belirlenmeli ve böbrek hasarı ve üre tutulumu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Polimiksin B sülfat nedeniyle nefrotoksitesi olan hastalar genellikle albüminüri, idrarda hücre görülmesi ve azotemi gösterir. İdrara az çıkma, yükselen kan üre azotu (BUN) bu ilaç ile tedaviyi kesmenin nedenleridir. Nörotoksik reaksiyonlar, irritabilite, sinirlilik, zayıflık, uyuşukluk, ataksi, perioral parestezi, ekstremitelerde uyuşma, görme bulanıklığı ile ortaya çıkabilir. Bu genellikle böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya nefrotoksitesi olan hastalarda bulunan yüksek serum seviyeleri ile ilişkilidir.

POLYNAT özellikle anestezi ve/veya kas gevşeticilerden sonra verildiğinde nörotoksitesi nöromüsküler blokajdan solunum felcine sebep olabilir. POLYNAT ile (özellikle basitrasin, streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, sefaloridin, paromomisin, viomisin ve kolistin) diğer nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçların eş zamanlı veya ardışık kullanımından kaçınılmalıdır.

Polimiksin B'nin kanıtlanmış ya da kuvvetle şüpheli bakteriyel enfeksiyon olmaksızın kullanılmasının ya da profilaktik kullanımının hastalarda yarar sağlaması muhtemel değildir ve ilaca dirençli bakterilerin gelişme riskini artırır.

Bazal böbrek fonksiyonu parenteral tedavi sırasında ilacın böbrek fonksiyonu ve kan seviyelerinin sık olarak izlenmesi ile tedaviye başlanmadan önce yapılmalıdır. Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi, bu ilacın kullanımı mantar dahil duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine neden olabilir.

Süperenfeksiyon olursa uygun tedaviye başlanmalıdır.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDİD), hemen hemen tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir ve şiddeti hafif diyareden ölümcül kolite kadar değişebilir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi *C. difficile*'nin çoğalmasına yol açan, kolonun normal florasını değiştirir.

C. difficile, CDİD gelişimine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir. *C. difficile* suşlarının ürettiği hipertoksin, morbidite ve mortalite artışına neden olur. Bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye dirençli olabilir ve kolektomi gerekebilir. CDİD, antibiyotik kullanımından sonra diyare olan tüm hastalarda göz önüne alınmalıdır. CDİD'in antibakteriyel ajanların verilmesinden sonra iki ay içinde meydana geldiği bildirildiğinden dikkatli tıbbi geçmiş gereklidir.

Eğer CDİD'den şüpheleniliyorsa veya doğrulanırsa, direkt *C. difficile*'ye yönelik olmayan antibiyotik kullanımı kesilmelidir. Klinik olarak belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit uygulamasına, protein takviyesi *C. difficile* için antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme başlatılmalıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nefrotoksik ve nörotoksik ilaçlar:

Nefrotoksik ve nörotoksik etkiler aditif olabileceği için POLYNAT ile diğer nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçların, özellikle aminoglikozitlerin (amikasin, gentamisin, kanamisin, neomisin, paromomisin, streptomisin, tobramisin) basitrasın, kolistimetat/kolistinin, viyomisin, sefalotinin ve sefaloridininin eş zamanlı ya da ardışık kullanımından kaçınılmalıdır.

Antienfektifler:

Karbapenem: Gram negatif bakterilere karşı polimiksin B ve karbapenemlerin kombinasyonunu inceleyen *in vitro* çalışmaların klinik önemi belirsizdir.

Rifampin: Gram negatif bakterilere karşı polimiksin B ve rifampinin kombinasyonunu inceleyen *in vitro* çalışmaların klinik önemi belirsizdir.

Diğer antienfektifler:

Polimiksin B ve diğer antienfektif ajanlar ile (tetrasiklin, kloroamfenikol, eritromisin, sülfonamid) sinerjistik antibakteriyel etki bildirilmemiştir.

Gram negatif bakterilere karşı polimiksin B ve azitromisinin kombinasyonunu inceleyen *in vitro* çalışmaların klinik önemi belirsizdir.

Solunum depresyonu tetikleyebilen bir kürariform kas gevşetici ve diğer nörotoksik ilaçların (eter, tubokürarin, süksinilkolin, gallamin, dekametonyum ve sodyum sitrat) eş zamanlı kullanımından kaçınılması gerekir. Solunum felci belirtileri görülürse, gerektiğinde solunum desteği verilmelidir ve ilaç kesilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin hiçbir klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri olmadığı için çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar bu ilacı kullandıkları dönemde etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Polimiksin B'nin hamile kadınlardaki güvenliliği belirlenmemiştir. Hayvanlardaki çalışmalar gebelik, embriyo/fetüs gelişimi, doğum ve doğumdan sonra gelişme üzerine etkiler bakımından sınırlı bilgiler vermiştir. Gerekli olmadıkça POLYNAT gebelikte kullanılmamalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3). POLYNAT gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Polimiksin B sülfatın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Polimiksin B sülfatın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin ya da POLYNAT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına veya tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar

verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve POLYNAT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme yeteneği/fertilite üzerine etkileri ile ilgili bilgi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers olaylar sistem organ sınıfı ve sıklığa göre şu yaklaşımla sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Yüzde kızarma, ataksiye kadar ilerleyen baş dönmesi, uyuşukluk, periferik parestezi, eş zamanlı kürariform kas gevşetici, diğer nörotoksik ilaçlar kullanımı veya yanlışlıkla doz aşımı nedeniyle apne ve intratekal uygulama ile menenjiyal irritasyon bulguları (örneğin ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve beyin omurilik sıvısında artmış hücre sayısı ve protein).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Ürtiker, döküntü, intramüsküler enjeksiyon bölgesinde şiddetli ağrı, intravenöz enjeksiyon bölgesinde tromboflebit.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Albuminüri, silendirüri, azotemi, dozaj artırmadan kan seviyelerinin artması.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili polimiksin kaynaklı toksisite bildirilmiştir. Polimiksinin doz aşımı, apne, kas zayıflığı, vertigo, geçici yüz parestezisi, konuşma bozukluğu, vazomotor instabilite, görme bozukluğu, konfüzyon, psikoz ve olası solunum durmasına yol açan nöromusküler blokaja sebep olabilir. Doz aşımı, azalmış idrar çıkışı ile karakterize olan böbrek yetmezliğine ve artan BUN ve kreatin serum konsantrasyonlarına da neden olabilir.

Polimiksin B sülfat doz aşımı için spesifik bir antidot yoktur. Polimiksin B sülfatın doz aşımı durumunda ilaç durdurulmalı ve semptomatik tedavi başlanmalıdır.

İ.V uygulanan mannitol ile hızlı diürez, ilacın renal klerensini artırmak için ve böylece serum ilaç düzeylerini düşürmek için yardımcı olabilir. Hemodiyaliz veya periton diyalizi böbrek komplikasyonları yönetmek için yardımcı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Polimiksinler

ATC kodu: J01XB02

Polimiksin B sülfat *Proteus* grubu haricindeki hemen hemen tüm gram-negatif basillere karşı bakterisid etkiye sahiptir. Polimiksinler hücrenin ölümüne neden olan bakteriyel hücre zarının geçirgenliğini artırır. Tüm gram pozitif bakteriler, mantar ve gram-negatif koklar polimiksin B'ye karşı dirençlidir. Polimiksin B'ye karşı *in vitro* duyarlılık testi yapılırken uygun yöntemler kullanılmalıdır.

Aşağıdaki *in vitro* duyarlılık test kriterleri, ancak belirtilen kalite kontrol parametreleri, test esnasında uygun olduğunda *P. aeruginosa*'ya karşı polimiksin B duyarlılık test sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılır.

***Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı polimiksin B sülfat için *in vitro* duyarlılık testi kriter açıklaması**

Patojen	Minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) (mcg/mL)			Disk difüzyonu yorumlama kriteri (mm) (300-ünite disk)		
	Duyarlı	Orta Derece	Dirençli	Duyarlı	Orta Derece	Dirençli
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	4	≥8	≥12	-	≤11

***Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı polimiksin B sülfat için *in vitro* duyarlılık testi kalite kontrol aralıkları**

Kalite kontrol organizma (ATCC Numarası)	Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) aralığı (mcg/mL)	Disk difüzyon kalite kontrol aralığı (mm) (300 ünite disk)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-4	14-18

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Polimiksin B sülfat sindirim sisteminde absorbe edilmez.

Yetişkinlerde, tek doz 20.000-40.000 I.U./kg (2-4 mg/kg) intramüsküler uygulamadan sonra 1-8 mcg/mL doruk serum konsantrasyonu yaklaşık 2 saat içinde elde edilir. Serum konsantrasyonları bebeklerde ve çocuklarda daha yüksektir. Böbrek fonksiyonları normal olan yetişkinlere i.m. uygulama yapıldıktan sonra 12 saate kadar saptanabilir miktarda ilaç serumda bulunur.

Yetişkin kritik hastalara 0,5-1,5 mg/kg polimiksin B'nin i.v. infüzyon ile 60 dakika boyunca verildiği bir çalışmada, infüzyonun tamamlanmasından sonra elde edilen doruk plazma konsantrasyonları 2,38-13,9 mcg/mL arasında değişmektedir.

Böbrek bozukluğu olan hastalarda serum konsantrasyonu daha yüksek ve daha uzun sürelidir. Polimiksin B'nin mukoz membranlardan veya sağlam veya soyulmuş deriden kayda değer bir emilimi yoktur.

Dağılım:

Dağılım hacmi, 71–194 mL/kg arasında değişmektedir.

Polimiksin B'nin dokulardaki dağılımı azdır.

İ.V. veya i.m. uygulamadan sonra, polimiksin B serebrospinal sıvı içinde (meninksler iltihaplandığında bile) veya sinoviyal sıvıda dağılmaz. Sistemik olarak uygulanan Polimiksin B, gözün aköz hümor kompartmanı içine inflamasyon olsa bile dağılmaz.

Polimiksin B plasentaya geçmez.

Hayvan çalışmaları, i.v. veya i.m. uygulamadan sonra dozun yaklaşık % 50'sinin karaciğer, böbrek, kalp, beyin ve muhtemelen diğer dokuların hücre membranlarının fosfolipitlerine reversibl olarak bağlandığını göstermiştir.

Polimiksin B alan yetişkin kritik hastalardan alınan plazma kullanılarak yapılan bir *in vitro* çalışmada, ilacın % 78,5-92,4 oranında plazma proteinlerine bağlandığı görülmüştür. Ancak sağlıklı bireylerden toplanmış plazma ile test yapıldığında ise ortalama protein bağlanmasının sadece % 55,9 olduğu görülmüştür.

Biyotransformasyon:

Polimiksin biyotransformasyonu ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Renal fonksiyonları normal olan yetişkinlerde, polimiksin B'nin serum yarılanma süresinin 4,3-6 saat olduğu bildirilmiştir. Kreatinin klerensi 10 mL/dakikadan daha düşük olan hastalarda ise Polimiksin B serum yarılanma süresinin 2-3 gün olduğu bildirilmiştir.

Polimiksin B idrar yoluyla, esas olarak glomerular filtrasyon ile atılır. Bazı çalışmalar ilk 12 saat içinde verilen polimiksin dozunun sadece düşük miktarlarının idrar yoluyla atıldığını; ancak sonunda polimiksin B dozunun yaklaşık olarak % 60'ının idrarla atıldığını göstermiştir. Diğer çalışmalar dozun % 1'inden daha azının 3 gün içinde değişmemiş olarak idrarla atıldığını göstermiştir. Yetişkinlerde, ilk dozu takiben idrarda çok az polimiksin B'nin görüldüğü 12-24 saatlik bir periyod vardır. Bu büyük olasılıkla ilacın böbrek hücresi membranlarının fosfolipidlerine bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Son doz uygulandıktan sonra atılım 24-72 saat devam eder. Renal fonksiyonları normal olan yetişkinlerde 6 saatlik aralıklarla birkaç gün boyunca verilen normal i.m. dozlarının idrar ilaç konsantrasyonu ortalama olarak 20-100 mcg/mL'dir. İnfantlar, polimiksin B'yi yetişkinlere göre daha hızlı atarlar; uygulanan dozun % 40-60'ı 8 saat içinde idrarla atılır.

60 dakika boyunca i.v. infüzyon yöntemi ile polimiksin B verilen kritik yetişkin hastalarla yapılan bir çalışmada total vücut klerensi 0,27-0,81 mL/dakika/kg arasındadır ve dozun % 1'inden azı değişmemiş olarak idrarla atılmıştır.

Polimiksin B hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile kayda değer ölçüde atılmaz.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Polimiksin B sülfatın doğrusal olup olmadığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

KÜB'ün diğer bölümlerine ek olarak herhangi bir klinik öncesi güvenilirlik verisi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Rekonstitüsyon sonrası 2-8°C'de buzdolabında 72 saat süre ile bekletilir, dondurulmamalıdır.

72 saatten uzun süre bekletilen çözeltiler kullanılmamalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

POLYNAT, 10 ml'lik Tip I renksiz cam flakonlarda kullanıma sunulmuştur.

Her bir kutu 1 adet flakon içerir.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2020/108

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.05.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ