

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POLYNAT 500.000 I.U. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz

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

Pseudomonas aeruginosa'nın duyarlı suşlarının neden olduğu akut enfeksiyonlar

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

- *H. influenzae*, özellikle meninjiyal hastalık enfeksiyonu.
- *Aerobacter aerogenes* ve *Klebsiella pneumoniae*, özellikle bakteriyemi.

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 v.b.) 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Parantral

Yetişkin ve çocuklar (2 yaşından büyük):

İntravenöz:

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:

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:

İntratekal kullanımda 3-4 gün için 50.000 I.U.'dır. Sonra beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonraki her gün en az 2 haftaya kadar günde bir kez 50.000 I.U.'dır.

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

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:

İntravenöz infüzyon için 500.000 I.U. polimiksin B sülfat, 300-500 mL'lik parenteral %5 dekstroz enjeksiyonluk çözeltisinde çözülür.

İntramüsküler:

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

500.000 I.U. polimiksin B sülfat, 2 ml steril enjeksiyonluk su veya % 0,9 sodyum klorür enjeksiyonu veya % 1 prokain hidroklorür enjeksiyonunda çözülür.

İntratekal:

500.000 IU polimiksin B sülfat, 10 mL %0.9 sodyum klorür enjeksiyonunda çözülür (50.000 I.U./mL).

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 aşağı azaltılmalıdır.

İntramüsküler:

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

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:

İntratekal kullanımda 3-4 gün süreyle 50.000 I.U.'dır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonraki her gün en az 2 haftaya kadar günde bir kez 50.000 I.U.'dır.

2 yaşın altındaki çocuklarda:

İntratekal kullanımda doz 3-4 gün süreyle olmak üzere 20.000 I.U. veya 25.000 I.U.'dır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonraki her gün en az 2 haftaya kadar günde bir kez 25.000 I.U. doz ile devam edilir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılar (≥ 65 yaş): 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

POLYNAT, polimiksinlere karşı aşırı duyarlılığı olan 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 nefrotoksisitesi olan hastalar genellikle albüminüri, hücresel eğilim 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 nefrotoksisitesi olan hastalarda bulunan yüksek serum seviyeleri ile ilişkilidir.

POLYNAT özellikle anestezi ve/veya kas gevşeticilerden sonra verildiğinde nörotoksisitesi nöromüsküler blokajdan solunum felcine sebep olabilir. POLYNAT ile (özellikle basitrasin, streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin,

amikacin, 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 antibiyotiklerle de olduğu gibi, bu ilacın kullanımı fungi dahil duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine neden olabilir.

Süperenfeksiyon oluşursa uygun tedaviye başlanmalıdır.

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

C. difficile, *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare (CDİD) gelişimine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir. *Clostridium 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*'e yönelik olmayan antibiyotik kullanımı kesilmelidir. Klinik olarak belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit uygulamasına, protein takviyesi *Clostridium 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

POLYNAT ile diğer nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçları, özellikle basitrasin, streptomisin, neomisin, kanamisin, gentamisin, tobramisin, amikasin, sefaloridin, paromomisin, viyomisin ve kolistin eş zamanlı ya da ardışık kullanımdan kaçınılmalıdır.

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: C

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve–veya/embriyonal/fetal gelişim/ve–veya/doğum/ve–veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

POLYNAT gebe bir kadına tıbbi zorunluluk durumunda risk yarar durumu göz önüne alınarak doktor kararı ile verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Polimiksin B sülfatın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Polimiksin B sülfatın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da POLYNAT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve POLYNAT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

POLYNAT'ın herhangi bir etkisi olup olmadığı bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

POLYNAT kullanımı süresince araç ve makine kullanmamalıdır. Çünkü gelip geçici nörolojik rahatsızlıklar görülebilir. Bunlar: baş dönmesi ve uyuşukluk. 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 meninjiyal irritasyon belirtileri (örneğin ateş, baş ağrısı, ense sertliği ve artmış hücre sayısı ve protein beyin omurilik sıvısı).

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, silendüri, 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 kesilmelidir ve semptomatik tedavi başlanmalıdır.

İ.V uygulanan manitol ile hızlı diürez, ilacın renal klerensini artırmak için ve böylece serum ilaç düzeylerini düşürmek için yardımcı olabilir. Hemodiyaliz veya periton diyaliz 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**

	Minimum önleyici konsantrasyon (MIC) (mcg/ml)		
	Duyarlı	Orta Derece	Dayanaklı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 2	4	≥ 8

	Disk difüzyon kriteri (300 unit disk) (mm)		
Patojen	Duyarlı	Orta	Dayanaklı
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥12	-	≤11

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

Kalite kontrol organizma (ATCC No)	Minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) aralığı (mcg/ml)	Disk difüzyon kalite kontrol aralığı (mm) (300 unite disk)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-4	14-18

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Polimiksin B sülfat, normal sindirim sisteminde absorbe edilmez. İlaç serum varlığında faaliyetinin yüzde 50'sini kaybettiğinden, aktif kan düzeyleri düşüktür. Tekrarlanan enjeksiyonlar kümülatif bir etki verebilir. Bebeklerde ve çocuklarda daha yüksek seviye gösterir.

Dağılım:

Doku difüzyonu zayıftır ve ilaç, beyin omurilik sıvısından kan beyin bariyerini geçemez. Dağılım hacmi, 71–194 mL/kg'dır.

Biyotransformasyon:

Proteine bağlanma oranı ~ %56'dır. Kritik hastalarda protein bağlanma oranı %79–%92'dir.

Eliminasyon:

POLYNAT, böbrekler tarafından yavaş yavaş atılır. Yarılanma ömrü 6 saattir. %1'den az kısmı değişmeden kalarak idrar yolu ile atılır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit (pH ayarı için)

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Belirtilen 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 kullanılmalıdır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş
Söğütözü Mahallesi 2177. Cadde
No:10B/49 Çankaya/ANKARA

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