KISA ÜRÜN BİLGİSİ

UYARI: Bu ilaç intramüsküler ve/veya intratekal olarak verildiğinde, bir doktor tarafından sürekli denetim sağlanması gerektiği için yalnızca hastanede yatan hastalara verilmelidir.

Böbrek fonksiyonları değerlendirilerek, böbrek hasarı ve nitrojen tutulumu olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalıdır. Ürün bileşiminde yer alan Polimixin B Sülfat nedeniyle nefrotoksisite gelişen hastalarda genellikle albuminüri, hücresel silendir ve azotemi görülebilmektedir. İdrar çıkışının azalması ve BUN'un yükselmesi durumunda bu ilaçla tedavinin bırakılması gerekir.

Nörotoksik reaksiyonlar; huzursuzluk, zayıflık, uyuşukluk, ataksi, perioral parestezi, ekstremitelerde uyuşukluk, görüş bulanıklığı ile kendini gösterir. Bunlar genellikle böbrek fonksiyonu zayıf ve/veya nefrotoksisite gelişmiş hastalarda bulunan yüksek serum düzeyleri ile ilişkilidir.

Polimixin B Sülfat ile özellikle Basitrasin, Streptomisin, Neomisin, Kanamisin, Gentamisin, Tobramisin, Amikasin, Sefaloridin, Paromomisin, Viyomisin ve Kolistin gibi diğer nörotoksik ve/veya nefrotoksik ilaçların eş zamanlı veya ardışık kullanımından kaçınılmalıdır.

Polimiksin B Sülfat'ın nörotoksisitesi, özellikle ilaç, anestezi ve/veya kas gevşeticilerden sonra verildiğinde, nöromüsküler blokaja bağlı olarak solunum felciyle sonuçlanabilir.

Hamilelikte Kullanımı: Bu ilacın hamilelikteki güvenliliği bilinmemektedir.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

POLİX 500.000 IU enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon, 500.000 IU Polimiksin B Sülfat içerir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için bkz. 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Liyofilize toz.

Beyaz renkli liyofilize kek.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Pseudomonas aeruginosa'nın duyarlı suşlarının neden olduğu akut enfeksiyonlar

POLİX, *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:

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

İlaca dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve polimiksin B sülfat ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak için, *Acinetobacter baumannii* ve diğer duyarlı bakterilerin 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 bilgisi 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:

Paranteral

Yetişkin ve çocuklar (2 yaşından büyük):

İntravenöz:

Normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde doz, 15.000–25.000 IU/kg/gün'dür. İnfüzyon her 12 saatte bir verilebilir, ancak toplam günlük doz 25.000 IU/kg/gün'ü geçmemelidir. İlk doz uygulamasının 25.000 IU/kg, diğer uygulamaların ise 12 saatte bir 15.000 IU/kg şeklinde uygulanması önerilir.

İntramüsküler:

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

Dozaj, 25.000–30.000 ünite/kg/gün'dür. Doz, bölünebilir ve 4 ya da 6 saat arayla verilebilir.

İntratekal:

Intratekal kullanımda doz, 3–4 gün için 50.000 IU'dır. Sonra beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonra en az 2 haftaya kadar her gün günde bir kez 50.000 IU'dır.

MENİNGEAL ENFEKSİYONLARDA, POLİX'İN 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 yanıta 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:

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

Çözeltilerin hazırlanması:

Intravenöz:

İntravenöz infüzyon için 500.000 IU polimiksin B sülfat, 100–500 mL'lik parenteral %5 Dekstroz enjeksiyonluk çözeltisinde veya %0,9 sodyum klorür çözeltisinde çözülür.

Intramüsküler:

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

500.000 IU polimiksin B sülfat, 2 mL steril enjeksiyonluk su veya %0,9 sodyum klorür enjeksiyonu veya %1 Procain hidroklorür enjeksiyonunda çözülür.

Intratekal:

500.000 IU polimiksin B sülfat, 10 mL %0,9 sodyum klorür enjeksiyonunda çözülür (50.000 IU/mL).

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 uygulanan 15.000–25.000 IU/kg/gün dozunun böbrek yetmezliği olan bireyler için 15.000 ünite/kg'dan az olacak şekilde doz ayarlaması yapılmalıdır.

Intramüsküler:

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

Pediyatrik popülasyon:

İntravenöz:

Böbrek fonksiyonları normal bebeklerde yan etki gerçekleşmeksizin 40.000 IU/kg/gün doza kadar kullanılabilir.

Intramüsküler:

Özellikle bebek ve çocuklarda enjeksiyon yerinde şiddetli ağrı oluştuğundan rutin olarak intramüsküler kullanım önerilmez. Böbrek fonksiyonları normal bebeklerde yan etki gerçekleşmeksizin 40.000 IU/kg/gün doza kadar kullanılabilir.

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

Intratekal:

2 yaşın üzerindeki çocuklarda:

Intratekal kullanımda doz, 3–4 gün süreyle 50.000 IU'dır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonra en az 2 haftaya kadar her gün günde bir kez 50.000 IU doz ile devam edilir.

2 yaşın altındaki çocuklarda:

Intratekal kullanımda doz, 3–4 gün süreyle 20.000 IU veya 25.000 IU'dır. Beyin omurilik sıvısı kültürü negatif ve şeker içeriği normale döndükten sonra en az 2 haftaya kadar her gün günde bir kez 25.000 IU 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 ayarlanması yapılmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

POLİX, polimiksine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Böbrek fonksiyonları dikkatlice değerlendirilerek böbrek hasarı ve üre tutulumu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Polimiksin B nedeniyle nefrotoksisite gelişen hastalarda albuminüri,hücresel silendir ve azotemi görülebilmektedir.İdrar çıkışının azalması ve BUN yükselmesi durumunda ilaçla tedavinin bırakılması gereklidir.

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.

POLİX özellikle anestezi ve/veya kas gevşeticilerden sonra verildiğinde nörotoksisitesi nöromüsküler blokaja bağlı olarak solunum felcine sebep olabilir.

POLİX 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.

Böbrek fonksiyonları tedavi başlamadan önce değerlendirilmeli, parenteral tedavi sırasında ilacın kan düzeyi ve böbrek fonksiyonlarının yakın takibi gereklidir.Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, bu ilacın kullanımı mantarlar dahil duyarlı olmayan organizmaların aşırı üremesine neden olabilir.

Süperenfeksiyon oluşursa uygun tedaviye başlanmalıdır.

Clostridium difficile ile ilişkili diyare (CDAD) POLİX de dahil olmak üzere hemen hemen

tüm antibakteriyel ajanların kullanımı ile bildirilmiştir ve şiddeti hafif diyareden ölümcül kolite değişebilir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi *Clostridium difficile*'nın çoğalmasına yol açan kolonun normal florasını değiştirir.

C. difficile, CDAD 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. CDAD, antibiyotik kullanımından sonra diyare olan tüm hastalarda göz önüne alınmalıdır. CDAD'ın antibakteriyel ajanların verilmesinden sonra iki ay içinde meydana geldiği bildirildiğinden dikkatli tıbbi geçmiş gereklidir.

Eğer CDAD'dan şüpheleniliyorsa veya doğrulanmışsa, *C. difficile*'ye yönelik devam eden antibiyotik kullanımına son vermek gereklidir. Klinik olarak belirtildiği gibi uygun sıvı ve elektrolit yöntemi, protein takviyesi, *C. difficile* için antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme başlatılmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

POLİX 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 depresyonunu 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 verilmeli ve ilaç kesilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir klinik etkileşim çalışması mevcut değildir.

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

POLİX'in üreme yeteneği/fertilite üzerinde etkisine yönelik herhangi bir çalışma mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

POLİX kullanımı süresince araç ve makine kullanmamalıdır. POLİX, baş dönmesi, uyuşukluk gibi geçici nörolojik semptomlara neden olabilir. Dozun azaltılması semptomları baskılayabilir. Tedavinin sonlandırılmasına gerek olmamakla birlikte bazı hastaların yakın takibi gerekebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Yüzde kızarma, ataksiye kadar ilerleyen baş dönmesi, uyuşukluk, periferal parestezi, eş zamanlı kürariform kas gevşetici, diğer nörotoksik ilaçlar kullanımı veya yanlışlıkla doz aşımı nedeniyle apne ve intratekal uygulama ile meninjiyal irritasyon belirtileri (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, 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. Bununla birlikte 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. Doz aşımı durumunda ilaç kesilmelidir ve semptomatik tedaviye başlanmalıdır.

IV uygulanan mannitol ile hızlı diürez, ilacın renal klerensini artırarak serum ilaç düzeylerini düşürmek için yardımcı olabilir. Hemodiyaliz veya periton diyaliz böbrek komplikasyonlarını 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 İnhibitör Konsantrasyonu (MIC) (mcg/mL)		
Patojen	Duyarlı	Orta	Dayanıklı
Pseudomonas aeruginosa	≤2	4	≥8

	Disk Difüzyon Kriteri (300 unit disk) (mm)		
Patojen	Duyarlı	Orta	Dayanıklı
Pseudomonas aeruginosa	≥12	-	≤11

Pseudomonas aeruginosa'ya Karşı Polimiksin B Sülfat için _in vitro_ Duyarlılık Testi Kalite Kontrol Aralıkları

Kalite Kontrol Organizma (ATCC No)	**Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIC) Aralığı (mcg/mL)**	**Disk Difüzyon Kalite Kontrol Aralığı (mm) (300 unite Disk)**
Pseudomonas aeruginosa	1–4	14–18

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Polimiksin B sülfat, normal sindirim sisteminden absorbe edilmez. İlaç serum varlığında faaliyetinin %50'sini kaybettiğinden, aktif kan düzeyleri düşüktür. Tekrarlanan enjeksiyonlar kümülatif bir etki görülmesine neden olabilir. 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:

POLİX, 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 sülfat'ın doğrusal olup olmadığı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

İlk açılmadan önce raf ömrü: 24 ay

Rekonstitüsyon sonrası raf ömrü: 72 saat

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Rekonstitüsyon çözeltisi buzdolabında (2–8ºC) saklanır ve 72 saat içinde kullanılır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mL renksiz Tip I cam flakon, 20 mm gri liyofilize tıpa, 20 mm flip-off kapak ihtiva eden, 1 ve 10 flakonluk ambalajlarda.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.

Mahmutbey Mah. 2477. Sok. No: 23

Bağcılar / İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2018/223

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 30.04.2018

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ