

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tadim, 1 εκατομμύριο Διεθνείς Μονάδες (IU), Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή, κόνις για παρασκευή.

### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 εκατομμύριο Διεθνείς Μονάδες (IU) που αντιστοιχούν σε περίπου 80 mg Colistimethate Sodium.

### 3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για εισπνοή με εκνεφωτή, κόνις για παρασκευή. Η κόνις είναι λευκή ως υπόλευκη.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

#### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tadim ενδείκνυται για την αντιμετώπιση δια νεφελοποίησης του αποικισμού και των λοιμώξεων του πνεύμονα από ευαίσθητα βακτηρίδια της κατηγορίας *Pseudomonas aeruginosa*, σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες οδηγίες για την σωστή χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

#### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Tadim, πρέπει να λαμβάνονται καλλιέργειες πτυέλων, για να επιβεβαιωθεί ο αποικισμός από βακτηρίδια της κατηγορίας *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητα στο Colistimethate Sodium.

Οι ακόλουθες πληροφορίες παρέχουν καθοδήγηση σχετικά με τις προτεινόμενες δόσεις και η δόση πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Οι προτεινόμενες δόσεις είναι:

Παιδιά >2 ετών και ενήλικες: 1-2 εκατομμύρια IU δύο ή τρεις φορές την ημέρα.

Παιδιά <2 ετών: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του TADIM δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς μικρότερους των 2 ετών.

Η δοσολογία προσδιορίζεται με βάση τη σοβαρότητα και το είδος της λοίμωξης.

Η δόση ενδέχεται να ποικίλλει μέσα σε αυτά τα πλαίσια ανάλογα με την κατάσταση που αντιμετωπίζεται.

**Ο αρχικός αποικισμός** με βακτηρίδια της κατηγορίας *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητα στο Colistimethate Sodium μπορεί να αντιμετωπιστεί με ένα σχήμα 3 εβδομάδων από 2 εκατομμύρια IU 2 φορές την ημέρα σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά χορηγούμενα παρεντερικώς ή από του στόματος.

**Για συχνές, υποτροπιάζουσες λοιμώξεις** (Λιγότερες από τρεις θετικές καλλιέργειες βακτηριδίων της κατηγορίας *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητων στο Colistimethate Sodium σε περίοδο 6 μηνών) η δόση μπορεί να αυξηθεί έως το μέγιστο των 2 εκατομμυρίων IU τρεις φορές την ημέρα μέχρι και 3 μήνες σε συνδυασμό με άλλα αντιβιοτικά χορηγούμενα παρεντερικώς ή από του στόματος.

**Ο χρόνιος αποικισμός** (Τρεις ή περισσότερες θετικές καλλιέργειες βακτηριδίων της κατηγορίας *Pseudomonas aeruginosa* ευαίσθητων στο Colistimethate Sodium σε περίοδο 6 μηνών) ενδέχεται να απαιτήσει μακροχρόνια θεραπεία με 1-2 εκατομμύρια IU δύο φορές την ημέρα. Συμπληρωματικά αντιβιοτικά χορηγούμενα παρεντερικά ή από του στόματος ενδέχεται να χρειαστεί να χορηγηθούν για να αντιμετωπιστούν οι οξείες εξάρσεις της πνευμονικής λοίμωξης.

Το νεφελοποιημένο Tadim πρέπει να χορηγείται μετά από την φυσικοθεραπεία ή άλλες εισπνεόμενες θεραπείες, όπου χρησιμοποιούνται. Άλλες εισπνεόμενες θεραπείες μπορεί να περιλαμβάνουν παράγοντες που μειώνουν την ιξωδοελαστικότητα των πτυέλων και βροχοδιασταλτικά (βλέπε ενότητα 4.4).

### Τρόπος χορήγησης

Το TADIM προορίζεται για χορήγηση δια νεφελοποίησews με τη βοήθεια κατάλληλου νεφελοποιητή.

Χαρακτηριστικά της απελευθέρωσης του φαρμάκου από *in vitro* μελέτες με διαφορετικά συστήματα νεφελοποίησης παρατίθενται λεπτομερώς παρακάτω:

Χαρακτηριστικό			Σύστημα νεφελοποίησης			
			Respironics I-neb AAD		Pari LC plus με Pari TurboBoy S συμπιεστή	Respironics Sidestream με Portaneb συμπιεστή
			Με 0.3ml(γκρι) θάλαμο φαρμάκου	Με 0.5ml(λιλά) θάλαμο φαρμάκο		
(α)	Κατανομή μεγέθους σταγονιδίων (μm)	Μέσο μέγεθος σωματιδίων: $d_{50}$	4.34	4.81	4.78	3.32
(β)	Ολικό φάρμακο που απελευθερώνεται από το στόμιο του νεφελοποιητή (Εκατομμύρια IU)		0.333	0.579	0.407	0.239
(γ)	Τελικό κλάσμα σωματιδίων (% < 5μm)		59.55	53.01	52.67	76.07
(δ)	Ολικό φάρμακο που απελευθερώνεται στον ασθενή (Εκατομμύρια IU < 5 μm)		0.198	0.307	0.214	0.182
(ε)	Χρόνος απελευθέρωσης		3λεπτά 36 δευτερόλεπτα	8λεπτά 29 δευτερόλεπτα	7λεπτά 4 δευτερόλεπτα	5λεπτά 18 δευτερόλεπτα
(ζ)	Ταχύτητα απελευθέρωσης στον ασθενή (εκατομμύρια IU/λεπτό)		0.055	0.036	0.030	0.034
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας 1εκατομμύριο IU Tadim ανασυσταθέν με 1ml (I-neb AAD και 3ml (Pari LC plus και Sidestream) ενός μίγματος 50:50 ενέσιμου ύδατος και 0.9% αλατόνερου στο συνιστώμενο όγκο για κάθε σύστημα νεφελοποίησης.</li> <li>▪ Ο συμπιεστής TurboBoy S λειτούργησε σε πίεση 1.2bar, ταχύτητα ροής 4.5L/min. Ο συμπιεστής</li> </ul>						

*Portaneb λειτουργήσει σε πίεση 0.8bar, ταχύτητα ροής 6L/min.*

- Η τιμή ( $\delta$ ) υπολογίζεται από τη σχέση  $(\beta)/100 \times (\gamma)$
- $(\zeta) = (\delta)/(\epsilon)$

Για ειδικές προφυλάξεις απόρριψης και χειρισμού των ανασυσταθέντων διαλυμάτων, βλέπε Ενότητα 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Το Tadim αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στο colistimethate sodium ή άλλες πολυμυξίνες.

Το colistimethate sodium είναι γνωστό ότι μειώνει την ποσότητα ακετυλοχολίνης που αποδεσμεύεται από την προ-συναπτική νευρομυϊκή συμβολή και κατά συνέπεια, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με βαριά μυασθένεια.

### **4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### **Βρογχόσπασμος**

Η νεφελοποίηση του colistimethate sodium ενδέχεται να προκαλέσει βήχα ή βρογχόσπασμο. Συνιστάται η χορήγηση της πρώτης δόσης υπό ιατρική επίβλεψη. Η προηγούμενη λήψη βρογχοδιασταλτικού συνιστάται και θα πρέπει να γίνεται συστηματικά, ιδιαίτερα αν αυτό αποτελεί μέρος του θεραπευτικού σχήματος του ασθενή. Η FEV<sub>1</sub> θα πρέπει να αξιολογείται πριν και μετά τη δόση. Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ότι το colistimethate sodium προκαλεί βρογχική υπερδιέγερση σε ασθενή που δεν έλαβε προηγουμένως βρογχοδιασταλτικό, η δοκιμασία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται σε άλλη περίπτωση χρησιμοποιώντας βρογχοδιασταλτικό.

Διαπίστωση βρογχικής υπερδραστηριότητας παρουσία ενός βρογχοδιασταλτικού πιθανόν να υποδεικνύει αλλεργική αντίδραση και η χορήγηση Tadim θα πρέπει να διακόπτεται. Ο προκαλούμενος βρογχόσπασμος θα πρέπει να αντιμετωπίζεται όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Βρογχική υπερδραστηριότητα έναντι του colistimethate sodium πιθανόν να προκληθεί με τη συνεχή χρήση του με την πάροδο του χρόνου και συνιστάται να αξιολογούνται οι FEV<sub>1</sub>s πριν και μετά την αγωγή, σε τακτικές κλινικές επισκέψεις.

#### **Νεφρική βλάβη**

Το colistimethate sodium απεκκρίνεται δια των νεφρών και είναι νεφροτοξικό στην περίπτωση που προκύψουν υψηλές συγκεντρώσεις στον ορό. Παρά το γεγονός ότι αυτό δεν είναι πιθανό να προκύψει κατά την θεραπεία με εισπνοές, συνιστάται ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων στον ορό ειδικά σε ασθενείς με νεφρική βλάβη.

#### **Νεφροτοξικότητα**

Έχουν αναφερθεί διαταραχές στην νεφρική λειτουργία, συνήθως έπειτα από την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση δόσεων υψηλότερων από τις προτεινόμενες σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, ή έπειτα από αστοχία μείωσης της ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική βλάβη ή κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με άλλα νεφροτοξικά φάρμακα. Οι επιδράσεις αυτές είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη διακοπή της θεραπείας.

### **Νευροτοξικότητα**

Υψηλές συγκεντρώσεις του colistimethate sodium στον ορό έπειτα από την ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση πιθανό να συσχετίζονται με υπερδοσολογία ή με αστοχία μείωσης της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική βλάβη και αυτό πιθανό να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα. Συγχορήγηση με άλλους μη αποπολωτικούς νευρομυϊκούς αποκλειστές (μυοχαλαρωτικά) ή με αντιβιοτικά με παρόμοιες νευροτοξικές επιδράσεις μπορεί επίσης να οδηγήσει σε νευροτοξικότητα. Μείωση της δόσης του colistimethate sodium ενδέχεται να ανακουφίσει τα συμπτώματα. Στις επιδράσεις νευροτοξικότητας που έχουν αναφερθεί, περιλαμβάνονται: ίλιγγος, ήπια παραισθησία προσώπου, δυσαρθρία, αγγειοκινητική αστάθεια, οπτικές διαταραχές, σύγχυση, ψύχωση και άπνοια. (Βλέπε επίσης παράγραφο 4.5)

### **Πορφυρία**

Να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε περιπτώσεις ασθενών με πορφυρία.

### **Μικροβιακή ανθεκτικότητα**

Έχει αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικής χρήσης ότι το colistimethate sodium απέκτησε ανθεκτικότητα στον μύκητα *Pseudomonas aeruginosa*. Θα πρέπει να γίνεται δοκιμασία ευαισθησίας σε ασθενείς που λαμβάνουν την αγωγή σε μακροχρόνια βάση, και κάθε φορά που ο ασθενής εμφανίζει επιδείνωση. (βλέπε παράγραφο 5.1)

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Λόγω των επιδράσεων του colistimethate sodium στην αποδέσμευση ακετυλοχολίνης, τα μυοχαλαρωτικά τύπου κουραρίου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν Tadim, καθώς η δράση τους μπορεί να επιμηκυνθεί, σε τακτικές κλινικές επισκέψεις, και όποτε ένας ασθενής παρουσιάσει επιδείνωση (βλέπε παράγραφο 4.4)

Η συγχορήγηση εισπνεόμενου colistimethate sodium με άλλα φάρμακα που είναι νεφροτοξικά ή νευροτοξικά (π.χ. cephalothin sodium, αμινογλυκοσίδες μυοχαλαρωτικά τύπου κουραρίου) συμπεριλαμβανομένων εκείνων που χορηγούνται δια της ΕΦ ή δια της ΕΜ οδού θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο με εξαιρετική προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4)

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Η ασφάλεια της χρήσης κατά την κύηση στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν πιθανότητα τερατογέννεσης. Παρόλα αυτά έχει διαπιστωθεί ότι το colistimethate sodium διαπερνά τον πλακούντα και κατά συνέπεια υπάρχει κίνδυνος εμβρυοτοξικότητας, αν χορηγείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Το Tadim θα πρέπει να χορηγείται κατά την κύηση μόνο όταν τα οφέλη αντισταθμίζουν τους πιθανούς κινδύνους.

Δεδομένου ότι το colistimethate sodium διέρχεται στο ανθρώπινο γάλα, δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά την διάρκεια της θεραπείας.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μετά από παρεντερική χορήγηση του colistimethate sodium, αναφέρθηκαν νευροτοξικότητα, χαρακτηριζόμενη από ζάλη, σύγχυση ή οπτικές διαταραχές. Αν παρατηρηθούν τέτοιου τύπου αντιδράσεις, συνιστάται οι ασθενείς να μην οδηγούν ή να μη χειρίζονται μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χρήση του colistimethate sodium με νεφελοποιητή είναι βήχας και βρογχόσπασμος (κυρίαρχη ένδειξη η δύσπνοια η οποία μπορεί να ανιχνευθεί ως μείωση της FEV<sub>1</sub>) σε ποσοστό περίπου 10% των ασθενών. (βλέπε επίσης ενότητα 4.4)

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται παρακάτω σύμφωνα με το σύστημα κατάταξης κατά όργανο και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως Πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), Συχνές ( $\geq 1/100$  ως  $< 1/10$ ), Μη συχνές ( $\geq 1/1000$  ως  $< 1/100$ ), Σπάνιες ( $\geq 1/10000$  ως  $< 1/1000$ ) και Πολύ σπάνιες ( $< 1/10000$ , όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

Σύστημα σώματος	Συχνότητα εμφάνισης	Αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Άγνωστη	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως δερματικό εξάνθημα.
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια, Βρογχόσπασμος ή βρογχόσπασμος
Γενικές διαταραχές και συνθήκες στο σημείο χορήγησης	Άγνωστη	Ερεθισμός του φάρυγγα ή του στόματος

Αν εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας όπως δερματικό εξάνθημα, η αγωγή με colistimethate sodium πρέπει να διακοπεί.

Περιπτώσεις ερεθισμού του φάρυγγα ή του στόματος μπορεί να οφείλονται σε υπερευαισθησία ή επιμόλυνση από είδη *Candida*.

#### 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 του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών στον

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων  
Μεσογείων 284  
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα  
Τηλ: + 30 21 32040380/337  
Φαξ: + 30 21 06549585  
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει άπνοια, μυϊκή αδυναμία, ίλιγγο, ήπια παραισθησία προσώπου, δυσαρθρία, αγγειοκινητική αστάθεια, οπτικές διαταραχές, σύγχυση, ψύχωση και νεφρική ανεπάρκεια.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται με τη χρήση υποστηρικτικής αγωγής και μέτρων για την αύξηση του ρυθμού αποβολής του colistimethate sodium όπως η επαγωγή της διούρησης με μανιτόλη, η περιτοναϊκή κάθαρση ή η παρατεταμένη αιμοκάθαρση

### **5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: άλλα αντιβακτηριακά, πολυμυξίνες.

Κωδικός ATC: J01XB01.

#### **Γενικές ιδιότητες**

##### **Τρόπος δράσης**

Το colistimethate sodium είναι ένα προφάρμακο της colistin, ένα αντιβιοτικό πολυμυξίνης (ανήκει στην ομάδα της πολυμυξίνης E). Έχει δομή πολυπεπτιδίου και προέρχεται από τον *Bacillus polymyxa var. colistinus*.

Τα αντιβιοτικά πολυμυξίνης είναι επιφανειοδραστικοί παράγοντες και δρουν με το να συνδέονται και να αλλάζουν την διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης του βακτηριακού κυττάρου, με συνέπεια τον θάνατο των βακτηριδίων. Οι πολυμυξίνες είναι εκλεκτικές για αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια τα οποία έχουν υδρόφοβη εξωτερική μεμβράνη.

#### **Σχέση PK/PD**

Έχει αναφερθεί ότι οι πολυμυξίνες έχουν βακτηροκτόνα επίδραση σε ύποπτα βακτήρια εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση.

#### **Μηχανισμοί ανθεκτικότητας**

Η ανθεκτικότητα αναπτύσσεται λόγω των τροποποιήσεων των λιποσακχαριτών (LPS) ή άλλων συστατικών της μεμβράνης του βακτηριακού κυτάρου.

## **Ευαισθησία**

Η επικράτηση επίκτητης ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλλει γεωγραφικά και με την εποχή των επιλεγμένων ειδών και είναι επιθυμητή τοπική πληροφόρηση για την ανθεκτικότητα, ιδιαίτερα όταν αντιμετωπίζονται σοβαρές λοιμώξεις. Ως αναγκαία, θα πρέπει να αναζητείται συμβουλή ειδικού, όταν η τοπική επικράτηση της ανθεκτικότητας είναι τέτοια ώστε η χρησιμότητα του παράγοντα σε τέτοιους τύπους μολύνσεων, είναι υπό αμφισβήτηση.

### **Συχνά ευαίσθητα βακτηρίδια**

Είδη *Acinetobacter*

*Haemophilus influenzae*

Είδη *Klebsiella*

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Είδη για τα οποία η επίκτητη ανθεκτικότητα μπορεί να είναι πρόβλημα**

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Achromobacter xylosoxidans* (παλαιότερα *Alcaligenes xylosoxidans*)

### **Εγγενείς ανθεκτικοί οργανισμοί**

*Burkholderia cepacia* και σχετικά είδη

*Proteus* spp

*Providencia* spp

*Serratia* spp

## **Ανθεκτικότητα**

Η επίκτητη ανθεκτικότητα του colistimethate sodium στην *Pseudomonas aeruginosa* αναφέρεται ότι φτάνει το 3% περίπου. Παρ' όλα αυτά, τοπικά ποσοστά ανθεκτικότητας μπορεί να ποικίλλουν, συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων ποσοστών (βλέπε παράγραφο 4.4).

### **Διασταυρούμενη ανθεκτικότητα**

Η ανθεκτικότητα των πολυμυξινών δεν διασταυρώνεται με άλλες ομάδες αντιβιοτικών.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### **Απορρόφηση**

Η απορρόφηση από τον γαστρεντερικό σωλήνα είναι αμελητέα, επομένως το colistimethate sodium που εναποτίθεται στο ρινοφάρυγγα κατά την κατάποση δεν αθροίζεται στην συστηματική έκθεση του φαρμάκου.

Η απορρόφηση μετά από χορήγηση δια νεφελοποίησης επηρεάζεται από το σύστημα του νεφελοποιητή, το μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος και την κατάσταση των πνευμόνων.

### **Φαρμακινητική**

Μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι έλαβαν εισπνεόμενο colistimethate sodium, έδειξαν ότι η μέγιστη συγκέντρωση πολυμυξίνης E1 (το δραστικό μέρος)

κυμαίνονταν μεταξύ 40 και 69,9ng/ml και η AUC κυμαίνονταν μεταξύ 350 και 668ng/ml/h ανάλογα με τον εκνεφωτή, τον όγκο και τη συγκέντρωση, τα οποία κυμαίνονταν από 0,3 εκατομμύρια Δ.Μ. ως 2 εκατομμύρια Δ.Μ. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 5,2 ώρες. Η πλήρης βιοδιαθεσιμότητα υπολογίστηκε να κυμαίνεται μεταξύ 5% και 18% ανάλογα με το νεφελοποιητή. Η AUC μετά από ενδοφλέβια δόση 0,5 εκατομμύρια Δ.Μ. ήταν 3,352ng/ml/h και η C<sub>max</sub> ήταν 1,232ng/ml

### **Βιομετατροπή**

Το colistimethate sodium υπόκειται in vivo μετατροπή στη βάση του.

### **Αποβολή**

Δεν υπάρχουν πληροφορίες για την αποβολή του colistimethate sodium έπειτα από νεφελοποίηση.

Μετά από ΕΦ χορήγηση, η κύρια οδός αποβολής είναι η απέκκριση δια των νεφρών με το 62% της παρεντερικής δόσης να ανακτάται στα ούρα εντός 8 ωρών και περίπου το 80% να ανακτάται σε 24 ώρες.

### **5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε πειραματόζωα με το colistimethate sodium δεν δείχνουν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην γονιμότητα ή στην ανάπτυξη εμβρύου-νεογνού. Μεταγενέστερες μελέτες σε νεογνά δεν έχουν διεξαχθεί.

Δεδομένα για πιθανή γονιδοτοξικότητα και δεδομένα για καρκινογένεση για το colistimethate sodium δεν υπάρχουν. Η colistin έχει δείξει ότι προκαλεί χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα in vitro, μια δράση που ίσως να συνδέεται με μια μείωση του δείκτη μίτωσης, η οποία επίσης παρατηρήθηκε. Η colistin δεν ήταν μεταλλαξιογόνα σε μια σειρά άλλων δοκιμασιών.

## **6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Κανένα

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Η προσθήκη άλλων αντιβιοτικών σε διαλύματα Tadim ενδέχεται να οδηγήσει στο σχηματισμό ιζήματος.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός εκείνων που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια Ζωής**

Δύο χρόνια.

Μετά την ανασύσταση:



Η χημική και η φυσική σταθερότητα εν χρήσει έχει καταδειχτεί για έως 24 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μόνοι τους θεραπεία με νεφελοποιημένο αντιβιοτικό θα πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν τα διαλύματα αμέσως μετά την προετοιμασία. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, τα διαλύματα δεν θα πρέπει να φυλάσσονται για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών σε ψυγείο.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες προφυλάξεις.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το προϊόν διατίθεται σε διαφανή, τύπου I, γιάλινα φιαλίδια, σφραγισμένα με σιλικωνομένο, τύπου I, ελαστικό πώμα χλωροβουτυλίου και προστατευμένο από ένα κυάθιο αλουμινίου 20 χιλιοστών με ενσωματωμένο στο κέντρο ένα αφαιρούμενο κόκκινο πλαστικό κάλυμμα. Το προϊόν παρέχεται σε συσκευασία των 30 φιαλιδίων. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα TADIM Disc ώστε να χρησιμοποιηθεί με το Σύστημα I-neb AAD.

#### **6.6 Οδηγίες Χρήσης, χειρισμού και διάθεσης**

Το TADIM μπορεί να ανασυσταθεί με Ενέσιμο Ύδωρ ώστε να προκύψει ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο υποτονικό διάλυμα ή με ένα μίγμα 50:50 ενέσιμου ύδατος: 0,9% φυσιολογικού ορού ώστε να προκύψει ένα διαυγές, άχρωμο ως υποκίτρινο ισοτονικό διάλυμα. Μετά την ανασύσταση, το TADIM μπορεί να χρησιμοποιηθεί με οποιονδήποτε συμβατικό νεφελοποιητή κατάλληλο για τη χορήγηση αντιβιοτικών διαλυμάτων.

Τα διαλύματα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται αμέσως μετά την ανασύσταση, ωστόσο εάν αυτό δεν είναι εφικτό τα διαλύματα πρέπει να χρησιμοποιούνται εντός 24 ωρών και να φυλάσσονται σε ψυγείο. Η ποσότητα του διαλύματος που έχει τυχόν απομείνει στο νεφελοποιητή έπειτα από την ολοκλήρωση της αγωγής θα πρέπει να απορρίπτεται. Το TADIM παρέχεται με ένα TADIM Disc που χρησιμοποιείται με το Σύστημα I-neb AAD. Για οδηγίες σχετικά με τη χρήση του TADIM με το Σύστημα I-neb AAD, ανατρέξτε στις αναλυτικές οδηγίες που παρέχονται με τη συσκευή.

Οι συμβατικοί νεφελοποιητές λειτουργούν στη βάση συνεχούς ροής και είναι πιθανό να αποδεσμεύουν ορισμένη ποσότητα νεφελοποιημένου φαρμάκου στον περιβάλλοντα χώρο. Όταν χρησιμοποιείται με συμβατικό νεφελοποιητή, το TADIM θα πρέπει να χορηγείται σε καλά αεριζόμενο δωμάτιο, ιδιαίτερα σε νοσοκομεία όπου είναι πιθανή η χρήση πολλών νεφελοποιητών από διαφορετικούς ασθενείς ταυτόχρονα. Προς αποφυγή έκλυσης του αερολύματος στον περιβάλλοντα χώρο, είναι δυνατή η χρήση σωληνώσεων ή φίλτρων.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Profile Pharma Limited  
Bicentennial Building  
Southern Gate  
Chichester  
West Sussex  
PO19 8EZ  
Ηνωμένο Βασίλειο

**Υπεύθυνος κυκλοφορίας στην Ελλάδα**

ALLERTEC HELLAS A.E.  
Κ. Καραμανλή 74  
55134 Καλαμαριά Θεσσαλονίκη  
Τηλ. 2310 488 300

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**  
56497/17-8-2009

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**  
17.8.2009

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**  
Μάρτιος 2014