

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COLISTINEB 1 miljoen of 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor oplossing voor injectie, infusie of inhalatie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 miljoen of 2 miljoen IE natriumcolistimethaat.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie, infusie of inhalatie.

Injectieflacon van 1 miljoen: Steriel wit poeder in een kleurloos glazen injectieflacon van 10 ml met een rood "flip-off" afsluitkapje.

Injectieflacon van 2 miljoen: Steriel wit poeder in een kleurloos glazen injectieflacon van 10 ml met een lila "flip-off" afsluitkapje.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Colistineb toegediend per injectie of infusie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen, inclusief pasgeborenen, voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door bepaalde aerobe, gramnegatieve pathogenen bij patiënten met beperkte behandelingsopties (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Colistineb toegediend per inhalatie is geïndiceerd voor de behandeling van chronische longinfectie veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen en kinderen met mucoviscidose (cystische fibrose – CF) (zie rubriek 5.1).

Men dient rekening te houden met de officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

A. TOEDIENING PER INJECTIE OF INFUSIE

Bij het bepalen van de toe te dienen dosis en de behandelingsduur moet rekening worden gehouden met de ernst van de infectie en de klinische respons. De therapeutische richtlijnen moeten worden gevolgd.

Samenvatting van de enmerken

De dosis wordt uitgedrukt in IE natriumcolistimethaat (CMS). Aan het einde van deze rubriek is een omzettingstabel ingevoegd voor omzetting van 'CMS in IE' naar 'mg CMS' en naar 'mg colistine base activity (CBA)'.

Dosering bij injectie of infusie

Het volgende doseringsadvies wordt gegeven op basis van beperkte gegevens betreffende de populatiefarmacokinetiek bij ernstig zieke patiënten (zie rubriek 4.4):

- **Intraveneuze toediening**
- *Volwassenen en adolescenten*

Onderhoudsdosis 9 MIE/dag in 2-3 verdeelde doses.

Bij ernstig zieke patiënten dient een oplaaddosis van 9 MIE te worden toegediend. Het meest geschikte tijdsinterval tot de eerste onderhoudsdosis is niet vastgesteld. Modellen geven aan dat in sommige gevallen oplaad- en onderhoudsdoses tot 12 MIE noodzakelijk kunnen zijn bij patiënten met een goede nierfunctie. De klinische ervaring met zulke doseringen is echter uiterst beperkt en de veiligheid ervan is niet vastgesteld. De oplaaddosis geldt voor patiënten met een normale en een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten die nierfunctievervangende therapie krijgen.

- *Verminderde nierfunctie*

Bij een verminderde nierfunctie zijn dosisaanpassingen vereist, maar er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar betreffende de farmacokinetiek voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

De volgende dosisaanpassingen worden als richtlijn voorgesteld.

- Voor patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min is een verlaging van de dosis aanbevolen:

Tweemaaldaagse dosering is aanbevolen.

Creatinineklaring (ml/min)	Dagdosis
<50-30	5,5-7,5 MIE
<30-10	4,5-5,5 MIE
<10	3,5 MIE

MIE = miljoen IE

- Hemodialyse en continue hemo(dia)filtratie

Colistine blijkt dialyseerbaar te zijn door middel van conventionele hemodialyse en continue venoveneuze hemo(dia)filtratie (CVVHF, CVVHDF). Er zijn uiterst beperkte gegevens afkomstig van onderzoek naar de populatiefarmacokinetiek bij zeer kleine aantallen patiënten die nierfunctievervangende therapie kregen. Er kan geen duidelijk doseringsadvies worden gegeven. De volgende behandelingschema's kunnen overwogen worden.

- Hemodialyse
Dagen zonder hemodialyse: 2,25 MIE/dag (2,2-2,3 MIE/dag).

Samenvatting van de enmerken

Dagen met hemodialyse: 3 MIE/dag op dagen met hemodialyse, toe te dienen na de hemodialysesessie.

Tweemaaldaagse dosering is aanbevolen.

- *CVVHF/CVVHDF*

Zoals voor patiënten met een normale nierfunctie. Driemaaldaagse dosering is aanbevolen.

- *Verminderde leverfunctie*

Er zijn geen gegevens over patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden wanneer natriumcolistimethaat bij deze patiënten wordt toegediend.

- *Ouderen*

Bij oudere patiënten met een normale nierfunctie wordt het niet nodig geacht de dosis aan te passen.

- *Pediatrische patiënten*

De gegevens die het doseringsschema bij pediatrische patiënten ondersteunen, zijn zeer beperkt. Bij het bepalen van de dosis moet rekening worden gehouden met de mate waarin de nieren ontwikkeld zijn. De dosis moet bepaald worden op basis van het vetvrije lichaamsgewicht.

- Kinderen \leq 40 kg: 75.000-150.000 IE/kg/dag verdeeld over 3 doses.

- Kinderen $>$ 40 kg: overwegen om het doseringsadvies voor volwassenen te volgen.

Er zijn meldingen van het gebruik van doses $>$ 150.000 IE/kg/dag bij kinderen met mucoviscidose.

Er zijn geen gegevens betreffende het gebruik of de omvang van een oplaaddosis bij ernstig zieke kinderen.

Er is geen doseringsadvies vastgesteld voor kinderen met een verminderde nierfunctie.

- *Intraventriculaire toediening*

Op basis van beperkte gegevens wordt de volgende dosis aanbevolen bij volwassenen:

Intraventriculaire weg: 125.000 IE/dag

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven voor de intraventriculaire toedieningsweg bij kinderen.

- *Intrathecale toediening*

Intrathecaal toegediende doses mogen de doses die worden aanbevolen voor intraventriculair gebruik niet overschrijden (niet hoger dan 125.000 IE/dag).

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven voor de intrathecale toedieningsweg bij kinderen.

Wijze van toediening

Colistineb wordt intraveneus toegediend als een langzame infusie gedurende 30 - 60 minuten.

Patiënten die een totale implanteerbare veneuze toegangspoort (TIVAD) ingeplant kregen, kunnen een bolusinjectie tot 2 miljoen IE in 10ml verdragen, gegeven over een periode van minimaal 5 minuten (zie rubriek 6.6.).

Natriumcolistimethaat ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing.

Voor bereiding van de dosis, vooral wanneer een combinatie van meerdere injectieflacons noodzakelijk

Samenvatting van de enmerken

is, moet de reconstitutie van de vereiste dosis plaatsvinden met behulp van strikt aseptische technieken (zie rubriek 6.6).

Tabel voor omzetting van de dosis:

In de EU mag de dosis natriumcolistimethaat (CMS) uitsluitend voorgeschreven en toegediend worden in IE. Op het etiket van het product staat het aantal IE per injectieflacon vermeld.

Door de verschillende wijzen waarop de dosissterkte werd uitgedrukt, is er in het verleden verwarring ontstaan en zijn er medicatiefouten gemaakt. In de Verenigde Staten en in andere delen van de wereld wordt de dosis uitgedrukt in 'milligram colistine base activity' (mg CBA).

De volgende omzettingstabel is ter informatie ontwikkeld en de waarden mogen uitsluitend als nominaal en bij benadering worden beschouwd.

Omzettingstabel voor natriumcolistimethaat (CMS)

Sterkte		
IE	≈ mg CBA	≈ massa CMS (mg)*
12.500	0,4	1
150.000	5	12
1.000.000	34	80
4.500.000	150	360
9.000.000	300	720

***De nominale sterkte van het actief bestanddeel = 12.500 IE/mg**

B. AEROSOLINHALATIE

Het is aanbevolen om natriumcolistimethaat (CMS) toe te dienen onder toezicht van een arts die voldoende ervaren is in het gebruik ervan.

Dosering bij inhalatie

Afhankelijk van de ernst van de aandoening en de klinische respons kan de dosering worden aangepast.

Aanbevolen dosisbereik:

- *Volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 2 jaar*
1-2 MIE, twee tot drie keer per dag (max. 6 MIE/dag)

Kinderen < 2 jaar

0,5-1 MIE, twee keer per dag (max. 2 MIE/dag)

De relevante klinische richtlijnen met betrekking tot behandelingsschema, waaronder behandelingsduur, periodiciteit en gelijktijdige toediening van andere antibacteriële middelen, dienen nageleefd te worden.

- *Ouderen*

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht.

- *Verminderde nierfunctie*

Samenvatting van de enmerken

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht, hoewel voorzichtigheid wordt geadviseerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

- Verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet nodig geacht.

Wijze van toediening

Voor inhalatie.

Geschikte vernevelaars zijn de herbruikbare jetvernevelaars PARI LC PLUS of PARI LC SPRINT, die worden gebruikt met een geschikte compressor, of de membraanvernevelaar eFlow rapid.

Colistineb 1 miljoen IE is bedoeld voor toediening met verneveling met gebruikmaking van een geschikte vernevelaar (zoals hierboven vermeld).

De kenmerken van afgifte van het geneesmiddel op basis van *in vitro* onderzoeken met verschillende vernevelsystemen worden hieronder gegeven:

Parameter	Vernevelsysteem		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid
Totaal afgegeven geneesmiddel met het mondstuk van de vernevelaar [miljoen IE]	0,611	0,682	0,544
Afgiftesnelheid van het geneesmiddel [miljoen IE/minuut]	0,078	0,092	0,159
Fractie fijne deeltjes [% < 5 µm]	51,8	57,9	48,2
Distributie van de druppelgrootte/Mediane Aerodynamische Diameter van de Massa (MADM) [µm]	4,7	4,0	5,1
Geometrische standaarddeviatie (GSD)	2,2	2,3	2,0
Gemeten met Colistineb 1 miljoen IE gereconstitueerd met 3 ml 0,9% natriumchlorideoplossing			

Natriumcolistimethaat is zeer goed oplosbaar in het reconstitutiemedium. De aanbevolen techniek voor het oplossen van het geneesmiddel is het toevoegen van 3 ml isotone natriumchlorideoplossing (0,9% g/g) aan de injectieflacon die Colistineb 1 miljoen IE. bevat en daarna voorzichtig schudden.

Colistineb 2 miljoen IE is bedoeld voor toediening met verneveling met gebruikmaking van een geschikte vernevelaar (zoals hierboven vermeld).

De kenmerken van afgifte van het geneesmiddel op basis van *in vitro* onderzoeken met verschillende vernevelsystemen worden hieronder gegeven:

Parameter	Vernevelsysteem		
	PARI LC Plus	PARI LC Sprint	eFlow rapid

Samenvatting van de enmerken

Totaal afgegeven geneesmiddel met het mondstuk van de vernevelaar [miljoen IE]	1,325	1,389	1,106
Afgiftesnelheid van het geneesmiddel [miljoen IE/minuut]	0,120	0,136	0,217
Fractie fijne deeltjes [% < 5 µm]	51,3	60,1	48,1
Distributie van de druppelgrootte/Mediane Aerodynamische Diameter van de Massa (MADM) [µm]	4,7	3,9	5,1
Geometrische standaarddeviatie (GSD)	2,2	2,2	2,1
Gemeten met Colistineb 2 miljoen IE gereconstitueerd met 4 ml 0,9% natriumchlorideoplossing.			

Natriumcolistimethaat is zeer goed oplosbaar in het reconstitutiemedium. De aanbevolen techniek voor het oplossen van het geneesmiddel is het toevoegen van 4 ml isotone natriumchlorideoplossing (0,9% g/g) aan de injectieflacon die Colistineb 2 miljoen IE bevat en daarna voorzichtig schudden.

Omdat het mogelijk is dat schuimvorming ontstaat, moet krachtig schudden worden vermeden. De resulterende oplossing voor verneveling moet helder zijn en moet voorzichtig worden overgeheveld in het medicatiereservoir van de vernevelaar.

De oplossing is uitsluitend voor eenmalig gebruik en resterende oplossing moet worden weggegooid.

De vernevelaar moet tijdens de werking volgens de gebruiksinstructies van de betreffende vernevelaar worden gehanteerd.

De patiënt moet tijdens de inhalatie rechtop zitten en normaal ademen. Inhalatie moet plaatsvinden door toepassing van een normaal ademhalingspatroon zonder onderbreking.

De vernevelaar moet na gebruik worden gereinigd en gedesinfecteerd, zoals beschreven in de gebruiksinstructies van de betreffende vernevelaar.

Natriumcolistimethaat ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing. Voor speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en verwerken van gereconstitueerde oplossingen, zie rubriek 6.6.

Indien ook andere behandelingen worden toegepast, dient dit te gebeuren in de volgorde die door de arts wordt aanbevolen.

Geneesmiddelconversie

Zie ook hierboven voor de omzettingstabel.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, colistin of voor polymyxine B.

Samenvatting van de enmerken

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Men dient te overwegen om, waar mogelijk, intraveneus natriumcolistimethaat gelijktijdig toe te dienen met een ander antibacterieel middel, waarbij rekening moet worden gehouden met de resterende gevoeligheid voor het pathogeen/de pathogenen die behandeld worden. Aangezien er meldingen zijn van ontwikkeling van resistentie voor intraveneus colistine, vooral bij gebruik als monotherapie, moet ook gelijktijdige toediening van andere antibacteriële middelen overwogen worden om het ontstaan van resistentie te voorkomen.

Er zijn beperkte klinische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van intraveneus natriumcolistimethaat. De aanbevolen doseringen voor alle subpopulaties zijn eveneens gebaseerd op beperkte gegevens (klinische gegevens en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens). Er zijn in het bijzonder beperkte gegevens over de veiligheid bij het gebruik van hoge doseringen (> 6 MIE/dag) en het gebruik van een oplaaddosis, en bij speciale populaties (patiënten met een verminderde nierfunctie en pediatrische patiënten). Natriumcolistimethaat mag enkel gebruikt worden wanneer andere, vaker voorgeschreven antibiotica, niet doeltreffend of geschikt zijn.

Bij alle patiënten moet de nierfunctie worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling. De dosis natriumcolistimethaat moet worden aangepast op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Patiënten met hypovolemie of patiënten die andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen, hebben een verhoogd risico op nefrotoxiciteit veroorzaakt door colistine (zie rubrieken 4.5 en 4.8). In sommige onderzoeken zijn meldingen geweest van nefrotoxiciteit gerelateerd aan een cumulatieve dosis en de behandelingsduur. Het voordeel van een verlengde behandelingsduur moet worden afgewogen tegen het mogelijk verhoogde risico op renale toxiciteit.

Voorzichtigheid is geboden wanneer natriumcolistimethaat wordt toegediend aan zuigelingen < 1 jaar, aangezien de nierfunctie nog niet volledig ontwikkeld is in deze leeftijdsgroep. Bovendien is het effect van een onvolledig ontwikkelde nierfunctie en metabole functie op de omzetting van natriumcolistimethaat naar colistine niet bekend.

In geval van een allergische reactie moet de behandeling met natriumcolistimethaat worden stopgezet en moeten gepaste maatregelen worden getroffen.

Er zijn meldingen geweest waarbij hoge serumconcentraties van natriumcolistimethaat, die kunnen optreden bij een overdosering of wanneer de dosis niet verlaagd wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, tot neurotoxische effecten hebben geleid, zoals paresthesie van het gezicht, spierzwakte, vertigo, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, visusstoornissen, verwardheid, psychose en apneu. Patiënten moeten gecontroleerd worden op periorale paresthesie en paresthesie van de ledematen, wat verschijnselen zijn van overdosering (zie rubriek 4.9).

Van natriumcolistimethaat is bekend dat het de presynaptische afgifte van acetylcholine bij de neuromusculaire overgang vermindert en daarom moet het met uiterste voorzichtigheid en enkel indien strikt noodzakelijk gebruikt worden bij patiënten met myasthenia gravis.

Samenvatting van de enmerken

Na intramusculaire toediening van natriumcolistimethaat is ademstilstand gemeld. Een verminderde nierfunctie verhoogt de kans op apneu en neuromusculaire blokkade na toediening van natriumcolistimethaat.

Natriumcolistimethaat dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met porfyrie.

Antibiotica-geassocieerde colitis en colitis pseudomembranacea zijn gemeld bij praktisch alle antibacteriële middelen en kunnen ook bij natriumcolistimethaat optreden. Deze aandoeningen kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Het is belangrijk om deze diagnose in overweging te nemen bij patiënten die tijdens of na het gebruik van natriumcolistimethaat diarree ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moeten overwogen worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

Intraveneus natriumcolistimethaat passeert de bloed-hersenbarrière niet in klinisch relevante mate. Het gebruik van intrathecale of intraventriculaire toediening van natriumcolistimethaat bij de behandeling van meningitis werd niet systematisch onderzocht in klinische studies en wordt uitsluitend ondersteund door casuïstiek. Gegevens die de dosering ondersteunen zijn zeer beperkt. De vaakst waargenomen bijwerking van natriumcolistimethaat was aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

Bronchospasme kan optreden bij inhalatie van antibiotica. Dit kan voorkomen of behandeld worden met een passend gebruik van beta₂-agonisten. Indien dit hinderlijk is, moet de behandeling worden stopgezet.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van intraveneus natriumcolistimethaat met andere geneesmiddelen die mogelijk nefrotoxisch of neurotoxisch zijn, dient met uiterste voorzichtigheid te gebeuren.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere formuleringen van natriumcolistimethaat aangezien er weinig ervaring is en er een kans bestaat op cumulatieve toxiciteit.

Er is geen *in-vivo*-onderzoek naar interacties uitgevoerd. Het mechanisme voor de omzetting van natriumcolistimethaat naar de werkzame stof, colistine, is niet achterhaald. Het mechanisme voor de klaring van colistine, waaronder de renale klaring, is eveneens onbekend. In *in-vitro*-onderzoek met humane hepatocyten had natriumcolistimethaat of colistine geen enkel inducerend effect op de activiteit van de onderzochte P 450 (CYP-) enzymen (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 3A4/5).

Men moet rekening houden met de kans op geneesmiddelinteracties wanneer natriumcolistimethaat gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geneesmiddel-metaboliserende enzymen remmen of induceren of met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze substraten zijn voor mechanismen van renaal transport.

Samenvatting van de enmerken

Omwille van de effecten van colistine op de afgifte van acetylcholine dienen niet-depolariserende spierrelaxantia met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die natriumcolistimethaat toegediend krijgen, aangezien de effecten ervan verlengd kunnen worden (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met myasthenia gravis moet gelijktijdige toediening van natriumcolistimethaat en macroliden zoals azitromycine en claritromycine, of fluorochinolonen zoals norfloxacin en ciprofloxacine, met voorzichtigheid worden uitgevoerd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van natriumcolistimethaat met andere geneesmiddelen met een neurotoxisch en/of nefrotoxisch potentieel moet worden vermeden. Dit geldt voor de aminoglycoside antibiotica zoals gentamicine, amikacine, netilmicine en tobramycine. Er kan een verhoogd risico van nefrotoxiciteit bestaan wanneer natriumcolistimethaat samen met cefalosporine-antibiotica wordt toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumcolistimethaat bij zwangere vrouwen. Studies met een éénmalige dosis bij humane zwangerschap tonen aan dat natriumcolistimethaat door de placentaire barrière gaat en er kan een risico van foetale toxiciteit bestaan wanneer herhaalde dosissen aan zwangere patiënten worden toegediend. Studies bij dieren zijn ontoereikend voor wat betreft het effect van natriumcolistimethaat op reproductie en ontwikkeling (zie rubriek 5.3 – Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek). Natriumcolistimethaat mag tijdens de zwangerschap enkel worden gebruikt indien het voordeel voor de moeder overweegt ten opzichte van het potentieel risico voor de foetus.

Natriumcolistimethaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Natriumcolistimethaat mag tijdens de borstvoeding enkel worden toegediend wanneer het duidelijk noodzakelijk is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gedurende de parenterale toediening van natriumcolistimethaat kan neurotoxiciteit optreden met mogelijk duizeligheid, verwardheid of zichtstoornissen. Wanneer deze effecten zich voordoen moet de patiënt gewaarschuwd worden om niet te rijden of geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Systemische behandeling

De waarschijnlijkheid van bijwerkingen kan gerelateerd zijn aan leeftijd, nierfunctie en de toestand van de patiënt.

Bij mucoviscidosepatiënten werden neurologische verschijnselen gerapporteerd bij 27% van de patiënten. Deze zijn meestal van een milde aard en verdwijnen gedurende of kort na de behandeling.

Neurotoxiciteit kan verband houden met overdosis, geen dosisvermindering bij patiënten met nierinsufficiëntie en gelijktijdig gebruik van ofwel neuromusculair blokkerende geneesmiddelen ofwel andere geneesmiddelen met gelijkaardige neurologische effecten. Vermindering van de dosis kan de symptomen verminderen. Deze effecten kunnen zijn: apnoe, voorbijgaande gevoelsstoornissen (zoals faciale paresthesie en vertigo) en, in zeldzame gevallen, vasomotorische instabiliteit, onduidelijke spraak, visuele stoornissen, verwardheid of psychosen.

Samenvatting van de enmerken

Bijwerkingen op de nierfunctie werden gerapporteerd, gewoonlijk als gevolg van het toedienen van een hogere dan de aanbevolen dosis bij patiënten met een normale nierfunctie, of het uitblijven van een dosisvermindering bij patiënten met een nierfunctiestoornis, of gedurende het gelijktijdig gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen. De effecten zijn gewoonlijk omkeerbaar bij het stopzetten van de therapie.

Bij mucoviscidosepatiënten behandeld binnen de aanbevolen doseringslimieten, blijkt nefrotoxiciteit zelden voor te komen (minder dan 1%). Bij ernstig zieke gehospitaliseerde niet-mucoviscidosepatiënten werden tekenen van nefrotoxiciteit gemeld bij ongeveer 20% van de patiënten.

Overgevoeligheidsreacties inclusief exantheem en geneesmiddelenkoorts werden gerapporteerd. Wanneer deze reacties voorkomen moet de behandeling gestopt worden.

Lokale irritatie op de plaats van injectie kan voorkomen.

Behandeling via inhalatie

Inhalatie kan hoesten of bronchospasme uitlokken.

Keel- en mondpijn werden gemeld en kunnen te wijten zijn aan een infectie met *Candida albicans* of aan overgevoeligheid. Exantheem kan ook een teken zijn van overgevoeligheid. Wanneer zich dit voordoet, moet de behandeling gestopt worden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 Brussel Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Overdosering kan aanleiding geven tot neuromusculaire blokkering wat kan leiden tot spierzwakte, apnoe en mogelijk ademstilstand. Overdosering kan ook aanleiding geven tot acuut nierfalen, gekenmerkt door verminderde uitscheiding van urine en verhoogde serumconcentraties van BUN en creatinine.

Er bestaat geen specifiek antidotum; een ondersteunende behandeling is aangewezen. Maatregelen om de eliminatiesnelheid van colistin te verhogen, bv. mannitoldiurese, langdurige haemodialyse of peritoneale dialyse, kunnen geprobeerd worden, maar de effectiviteit is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Samenvatting van de enmerken

Farmacotherapeutische categorie: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, andere antibacteriële middelen, polymyxinen.

ATC Code: J01XB01

Werkingsmechanisme

Colistine is een cyclisch polypeptide antibacterieel middel dat tot de groep van polymyxinen behoort. De werking van polymyxinen bestaat erin dat ze het celmembraan beschadigen. De daaruit voortvloeiende fysiologische effecten zijn dodelijk voor de bacterie. Polymyxinen zijn selectief voor aerobe, gramnegatieve bacteriën met een hydrofoob buitenmembraan.

Resistentie

Resistente bacteriën worden gekenmerkt door modificatie van de fosfaatgroepen van lipopolysacharide, die worden vervangen door ethanolamine of aminoarabinose. Van nature resistente, gramnegatieve bacteriën, zoals *Proteus mirabilis* en *Burkholderia cepacia*, vertonen een volledige vervanging van hun lipide fosfaat door ethanolamine of aminoarabinose.

Er is kruisresistentie tussen colistine (polymyxine E) en polymyxine B te verwachten. Daar het werkingsmechanisme van de polymyxinen verschilt van dat van andere antibacteriële middelen, wordt niet verwacht dat de resistentie voor colistine en polymyxine door het bovenvermelde mechanisme alleen zal leiden tot resistentie voor andere geneesmiddelenklassen.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s) (PK/PD)

Van polymyxinen is gemeld dat ze een concentratie-afhankelijk bactericide effect hebben op gevoelige bacteriën. Men is van mening dat er een correlatie bestaat tussen de fAUC/MIC en de klinische werkzaamheid.

EUCAST-breekpunten

	Gevoelig (S)	Resistent (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i>	S≤4	R>4 mg/L

^a De breekpunten gelden voor een dosering van 2-3 MIE x 3. Een oplaaddosis (9 MIE) kan noodzakelijk zijn.

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor specifieke species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet deskundig advies ingewonnen worden wanneer de lokale prevalentie van resistentie van die aard is dat het nut van het middel, bij ten minste sommige types infecties, twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Samenvatting van de enmerken

<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (voorheen <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inherent resistente organismen
<i>Burkholderia cepacia</i> en verwante species
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De informatie over de farmacokinetiek van natriumcolistimethaat (CMS) en colistine is beperkt. Er zijn aanwijzingen dat de farmacokinetiek bij ernstig zieke patiënten verschilt van die bij patiënten met minder ernstige fysiologische stoornissen en van die bij gezonde vrijwilligers. De volgende gegevens zijn gebaseerd op onderzoek met HPLC ter bepaling van de plasmaconcentratie van natriumcolistimethaat/colistine.

Na infusie van natriumcolistimethaat wordt de inactieve pro-drug omgezet naar actief colistine. Er is aangetoond dat de piekplasmaconcentraties van colistine met een vertraging van maximaal 7 uur optraden na toediening van natriumcolistimethaat bij ernstig zieke patiënten.

Absorptie vanuit het gastro-intestinale stelsel komt in geen enkele waarneembare mate voor bij het normale individu.

Wanneer het door verneveling wordt toegediend, werd een variabele absorptie aangetoond, die afhankelijk kan zijn van de partikelgrootte van de aerosol, het vernevelingssysteem en de toestand van de long. Studies bij gezonde vrijwilligers en patiënten met verscheidene infecties hebben serumspiegels aangetoond van onbestaande tot potentieel therapeutische concentraties van 4mg/l of meer. Daarom moet met de mogelijkheid van systemische absorptie altijd worden rekening gehouden, wanneer een patiënt door middel van inhalatie wordt behandeld.

Distributie

Bij gezonde proefpersonen is het verdelingsvolume van colistine laag en komt het ongeveer overeen met extracellulair vocht (ECF). Bij ernstig zieke patiënten kent het verdelingsvolume een relevante stijging. De eiwitbinding is matig en neemt af bij hogere concentraties. Bij afwezigheid van meningeale ontsteking is de penetratie in het liquor cerebrospinalis minimaal, maar bij aanwezigheid van meningeale ontsteking neemt dit toe.

Zowel natriumcolistimethaat als colistine vertonen een lineaire farmacokinetiek in het klinisch relevante dosisbereik.

Eliminatie

Naar schatting wordt bij gezonde proefpersonen ongeveer 30% van natriumcolistimethaat omgezet naar colistine. De klaring is afhankelijk van de creatinineklaring en naarmate de nierfunctie vermindert, wordt een grotere hoeveelheid natriumcolistimethaat omgezet naar colistine. Bij patiënten met een sterk verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min) kan de mate van omzetting zelfs 60 tot 70% bedragen. Natriumcolistimethaat wordt voornamelijk door de nieren geëlimineerd via

Samenvatting van de enmerken

glomerulusfiltratie. Bij gezonde proefpersonen wordt 60% tot 70% van natriumcolistimethaat binnen de 24 uur onveranderd uitgescheiden in de urine.

De eliminatie van actief colistine is niet volledig bekend. Colistine ondergaat een uitgebreide tubulaire reabsorptie via de nieren en kan ofwel via niet-renale weg geklaard ofwel via renale weg gemetaboliseerd worden met de kans op accumulatie in de nieren. Bij een verminderde nierfunctie is de klaring van colistine verlaagd, mogelijk vanwege een toegenomen omzetting van natriumcolistimethaat.

De halfwaardetijd van colistine is ongeveer 3 uur bij gezonde proefpersonen en ongeveer 4 uur bij patiënten met cystische fibrose, met een totale klaring van ongeveer 3 l/u. Bij ernstig zieke patiënten is een verlengde halfwaardetijd van ongeveer 9-18 uur gemeld.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens over een potentiële genotoxiciteit zijn beperkt en gegevens over carcinogeniciteit ontbreken. In vitro is aangetoond dat natriumcolistimethaat chromosomale afwijkingen bij humane lymfocyten induceert. Dit effect kan gerelateerd zijn aan een reductie van de mitotische index, die eveneens werd waargenomen.

Reproductieve toxiciteitstudies bij ratten en muizen hebben geen teratogene eigenschappen aangetoond. Hoe dan ook, een intramusculaire toediening van 4,15 en 9,3 mg/kg natriumcolistimethaat aan konijnen gedurende de organogenese gaf aanleiding tot talipes varus bij respectievelijk 2,6 en 2,9% van de foetussen. Deze dosissen komen overeen met 0,5 en 1,2 keer de maximale dagdosis bij de mens. Daarenboven deed zich aan 9,3 mg/kg een verhoogde resorptie voor.

Er zijn geen andere gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek, die voor de voorschrijver relevant zijn en een toegevoegde waarde kunnen geven aan de veiligheidsgegevens afkomstig van het gebruik bij patiënten, die reeds in andere gedeelten van de SKP werden weergegeven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Het mengen van infusies, injecties en verneveloplossingen waarbij natriumcolistimethaat betrokken is, moet vermeden worden.

6.3 Houdbaarheid

Vóór opening:
3 jaar.

Gereconstitueerde oplossingen:

Samenvatting van de enmerken

Hydrolyse van colistimethaat is significant verhoogd wanneer het gereconstitueerd en verdund wordt beneden de kritische micelconcentratie van ongeveer 80.000 IE per ml. Oplossingen beneden deze concentratie moeten onmiddellijk gebruikt worden.

Wat de oplossingen voor intrathecale en intraventriculaire toediening betreft, deze gereconstitueerde oplossingen moeten onmiddellijk gebruikt worden.

Voor oplossingen voor bolusinjectie of verneveling werd de chemische en fysische gebruiksstabiliteit van de gereconstitueerde oplossing in de originele flacon, met een concentratie ≥ 80.000 IE/ml, aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C.

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden, tenzij de methode van opening, reconstitutie en/of verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluit. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, behoren de bewaartijden en –omstandigheden tijdens het gebruik tot de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Oplossingen voor infusie die verdund werden boven het oorspronkelijk volume van de flacon en/of met een concentratie < 80.000 IE/ml, moeten onmiddellijk gebruikt worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor het bewaren van de oplossing na reconstitutie zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van 1 miljoen: Type I glazen injectieflacons met een nominale capaciteit van 10 ml en met een rode afsluitdop ("flip-off") in een kartonnen buitenverpakking van 10, 56 of 60 injectieflacons.

Injectieflacon van 2 miljoen: Type I glazen injectieflacons met een nominale capaciteit van 10 ml en met een lila afsluitdop ("flip-off") in een kartonnen buitenverpakking van 10, 56 of 60 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

VOOR SYSTEMISCHE TOEDIENING

- Voor bolusinjectie

De inhoud van de flacon moet opgelost worden in niet meer dan 10 ml water voor injectie of 0,9% natriumchloride-oplossing voor injectie .

- Voor infusie

De inhoud van de gereconstitueerde flacon mag verdund worden. Gewoonlijk is dit met 50 ml 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie.

- Voor intrathecale en intraventriculaire toediening:

Samenvatting van de enmerken

Het toegediende volume mag niet hoger zijn dan 1 ml (gebruiksklare concentratie 125.000 IE/ml).

VOOR INHALATIE (VIA EEN NEBULISATOR)

Reconstitueer de inhoud van de flacon met water voor injectie of met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9% oplossing).

Natriumcolistimethaat is zeer goed oplosbaar in het reconstitutiemedium. De aanbevolen techniek voor het oplossen van het geneesmiddel is het toevoegen van 3 ml isotone natriumchlorideoplossing (0,9% g/g) aan de injectieflacon die Colistineb 1 miljoen IE bevat of het toevoegen van 4 ml isotone natriumchlorideoplossing (0,9% g/g) aan de injectieflacon die Colistineb 2 miljoen IE bevat en daarna voorzichtig schudden.

De uitstoot van de vernevelaar mag in open ruimte verspreid worden of een filter kan worden geplaatst. Verneveling dient te gebeuren in een goed geventileerde ruimte.

De oplossing is bestemd voor éénmalig gebruik en het eventuele restant van de oplossing moet verwijderd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.,
Laarstraat 16,
B-2610 Wilrijk

8.

Injectieflacon van 1 miljoen IE: BE272264

Injectieflacon van 2 miljoen IE: BE272273

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2005

Datum van laatste verlenging: 3 juli 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 0/202.