

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colistimethate Sodium Accord 1 miljoen IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
Colistimethate Sodium Accord 2 miljoen IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 miljoen Internationale Eenheden (IE), wat ongeveer overeenkomt met 80 mg colistimethaatnatrium.

Elke injectieflacon bevat 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), wat ongeveer overeenkomt met 160 mg colistimethaatnatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Wit, gevriesdroogd poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Colistimethate Sodium Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen, inclusief neonaten, voor de behandeling van ernstige infecties als gevolg van geselecteerde aerobe gramnegatieve pathogenen bij patiënten met beperkte behandelingsopties (zie rubrieken 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Bij de toe te dienen dosis en de duur van de behandeling moet rekening worden gehouden met de ernst van de infectie en met de klinische respons. Therapeutische richtlijnen moeten worden gevolgd.

De dosis wordt uitgedrukt in IE colistimethaatnatrium (CMS). Aan het einde van dit rubriek vindt u een conversietabel van CMS in IE naar mg CMS en naar mg colistinebasisactiviteit (CBA).

#### Dosering

De volgende dosisaanbevelingen worden gedaan op basis van beperkte farmacokinetische populatiegegevens bij ernstig zieke patiënten (zie rubriek 4.4).

#### *Volwassenen en adolescenten*

Onderhoudsdosis 9 miljoen IE/dag in 2-3 verdeelde doses

Bij patiënten die in kritieke toestand verkeren, moet een oplaaddosis van 9 miljoen IE worden toegediend.

Het meest geschikte tijdsinterval tot de eerste onderhoudsdosis is niet vastgesteld.

Uit modellering blijkt dat in sommige gevallen oplaad- en onderhoudsdoses tot 12 miljoen IE nodig kunnen zijn bij patiënten met een goede nierfunctie. De klinische ervaring met dergelijke doses is echter uiterst beperkt en de veiligheid is niet vastgesteld.

De oplaaddosis is van toepassing op patiënten met een normale en verminderde nierfunctie, inclusief patiënten die nierfunctievervangende therapie krijgen.

#### *Nierfunctiestoornis*

Dosisaanpassingen bij nierinsufficiëntie zijn noodzakelijk, maar de beschikbare farmacokinetische gegevens voor patiënten met een verminderde nierfunctie zijn zeer beperkt.

De volgende dosisaanpassingen worden als richtlijn voorgesteld.

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min: Tweemaal daagse dosering wordt aanbevolen.

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Dagdosis</b>
< 50- 30	5.5- 7.5 MIU
<30- 10	4.5- 5.5 MIU
<10	3.5 MIU

MIE = miljoen IE

#### Hemodialyse en continue hemo(dia)filtratie

Colistine lijkt dialyseerbaar te zijn via conventionele hemodialyse en continue venoveneuze hemo(dia)filtratie (CVVHF, CVVHDF). Er zijn uiterst beperkte gegevens uit farmacokinetische populatieonderzoeken van zeer kleine aantallen patiënten die een nierfunctievervangende therapie ondergaan. Er kunnen geen harde dosisaanbevelingen worden gedaan. De volgende regimes kunnen worden overwogen.

#### Hemodialyse

Dagen zonder HD: 2,25 miljoen IE/dag (2,2-2,3 miljoen IE/dag).

HD-dagen: 3 MIU/dag op hemodialysedagen, toe te dienen na de HD-sessie.

Tweemaal daagse dosering wordt aanbevolen.

#### CVVHF/ CVVHDF

Zoals bij patiënten met een normale nierfunctie. Een driemaal daagse dosering wordt aanbevolen.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen gegevens over patiënten met leverinsufficiëntie. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van colistimethaatsodium aan deze patiënten.

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten met een normale nierfunctie worden dosisaanpassingen niet noodzakelijk geacht.

#### *Pediatrische patiënten*

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

Kinderen ≤ 40 kg

75.000-150.000 IE/kg/dag verdeeld over 3 doses.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht boven 40 kg moet het gebruik van de doseringsaanbeveling voor volwassenen worden overwogen.

Het gebruik van doses >150.000 IE/kg/dag is gemeld bij kinderen met cystische fibrose. Er zijn geen gegevens over het gebruik of de grootte van een oplaaddosis bij ernstig zieke kinderen. Er zijn geen dosisaanbevelingen vastgesteld voor kinderen met een verminderde nierfunctie.

#### *Intrathecale en intracerebroventriculaire toediening*

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

Intracerebroventriculaire route

125.000 IE/dag

Intrathecaal toegediende doses mogen niet hoger zijn dan de doses die worden aanbevolen voor intracerebroventriculair gebruik.

Er kan geen specifieke doseringsaanbeveling worden gedaan bij kinderen voor intrathecale en intracerebroventriculaire toedieningswegen.

#### Wijze van toediening

Colistimethate Sodium Accord wordt intraveneus toegediend als een langzaam infuus gedurende 30 – 60 minuten. Patiënten met een volledig implanteerbaar veneus toegangssysteem (TIVAD) kunnen een bolusinjectie van maximaal 2 miljoen eenheden in 10 ml verdragen, gegeven over een periode van minimaal 5 minuten (zie rubriek 6.6).

Colistimethaatsodium ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing. Voor de bereiding van de dosis, vooral wanneer een combinatie van meerdere injectieflacons nodig is, moet de reconstitutie van de vereiste dosis worden uitgevoerd met behulp van strikt aseptische techniek (zie rubriek 6.6).

#### **Dosisconversietabel:**

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

Er hebben zich verwarring en medicatiefouten voorgedaan vanwege de verschillende uitdrukkingen van dosissterkte. De dosis wordt in de VS en andere delen van de wereld uitgedrukt in milligram colistinebasisactiviteit (mg CBA).

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

#### **CMS-conversietabel**

Sterkte		≈ massa CMS (mg) *
IE	≈ mg CBA	
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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, colistin of voor andere polymyxines.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Men dient te overwegen om, waar mogelijk, intraveneus colistimethaatnatrium gelijktijdig toe te dienen met een ander antibacterieel middel, waarbij rekening moet worden gehouden met de resterende gevoeligheid voor het pathoog/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 colistimethaatnatrium. 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). Colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium 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.

##### Pediatrische patiënten

Voorzichtigheid is geboden wanneer colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium naar colistine niet bekend.

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

Er zijn meldingen geweest waarbij hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium, 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 colistimethaatnatrium 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.

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

Colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium 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.

Een paar gevallen van pseudo-Bartter-syndroom gemeld bij kinderen en volwassenen bij intraveneus gebruik van colistimethaatnatrium. Bij verdachte gevallen moet worden gestart met het monitoren van de serumelektrolyten en moet een passende behandeling worden geïmplementeerd. Normalisatie van de verstoorde elektrolytenbalans kan echter mogelijk niet worden bereikt zonder stopzetting van de behandeling met colistimethaatnatrium.

Intraveneus colistimethaatnatrium passeert de bloed-hersenbarrière niet in klinisch relevante mate. Het gebruik van intrathecale of intraventriculaire toediening van colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium was aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

#### *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 colistimethaatnatrium met andere geneesmiddelen die potentieel nefrotoxisch of neurotoxisch zijn, moet met grote voorzichtigheid gebeuren. Gecombineerde toediening met geneesmiddelen die niertoxiciteit vertonen, verhoogt het risico op nefrotoxiciteit. Als een dergelijke combinatie noodzakelijk is, moet de niermonitoring worden versterkt. Dergelijke geneesmiddelen worden voornamelijk vertegenwoordigd door jodiumhoudende contrastmiddelen, aminoglycosiden-antibiotica zoals gentamicine, amikacine, netilmicine en tobramycine, organoplatinumverbindingen, hoge doses methotrexaat, sommige antivirale middelen (zoals "ciclovirs", foscarnet), pentamidine, ciclosporine of tacrolimus.

Er kan een verhoogd risico op nefrotoxiciteit bestaan bij gelijktijdige toediening met cefalosporine-antibiotica.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere formuleringen van colistimethaatnatrium, aangezien er weinig ervaring is en er een mogelijkheid bestaat van cumulatieve toxiciteit.

Er zijn geen *in vivo* interactiestudies uitgevoerd. Het mechanisme voor de omzetting van colistimethaatnatrium in de werkzame stof, colistine, is niet gekarakteriseerd. Het mechanisme van de klaring van colistine, inclusief de hantering via de nieren, is eveneens onbekend. Colistimethaatnatrium of colistine induceerde niet de activiteit van enig P450 (CYP)-enzym dat werd getest (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 en 3A4/5) in *in vitro*-onderzoeken met menselijke hepatocyten.

Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van geneesmiddelinteracties wanneer colistimethaatnatrium gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geneesmiddelmetaboliserende enzymen remmen of induceren, of geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze substraten zijn voor renale dragermechanismen.

Vanwege de effecten van colistine op de afgifte van acetylcholine moeten niet-depolariserende spierverslappers met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die colistimethaatsnatrium krijgen, omdat de effecten ervan verlengd kunnen worden (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdige behandeling met colistimethaatsnatrium en macroliden zoals azitromycine en claritromycine, of fluoroquinolonen zoals norfloxacin en ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden uitgevoerd bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4).

#### Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van colistimethaatsnatrium met orale anticoagulantia kan de anticoagulerende effecten versterken. Het risico kan variëren afhankelijk van de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt, zodat de bijdrage van colistimethaatsnatrium aan de stijging van de INR (international normalised ratio) moeilijk in te schatten is. De INR moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens en kort na gelijktijdige toediening van colistimethaatsnatrium met orale anticoagulantia.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van colistimethaatsnatrium bij zwangere vrouwen. Uit onderzoek met enkelvoudige doses tijdens de zwangerschap bij de mens blijkt dat colistimethaatsnatrium de placentabarière passeert en er kan een risico op foetale toxiciteit bestaan als herhaalde doses aan zwangere patiënten worden gegeven. Er zijn onvoldoende dierstudies met betrekking tot het effect van colistimethaatsnatrium op de voortplanting en ontwikkeling (zie rubriek 5.3, Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Colistimethaatsnatrium mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

#### Borstvoeding

Colistimethaatsnatrium wordt uitgescheiden in de moedermelk. Borstvoeding wordt niet aanbevolen tijdens de behandeling.

#### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke impact van colistimethaatsnatrium op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Gedurende de parenterale toediening van colistimethaatsnatrium 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**

De meest gemelde bijwerking is een verminderde nierfunctie, en in zeldzame gevallen nierfalen, meestal na gebruik van hogere doseringen dan aanbevolen bij patiënten met een normale nierfunctie, of bij het niet verlagen van de dosering bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische middelen. antibiotica. Het effect is gewoonlijk reversibel na stopzetting van de behandeling, maar in zeldzame gevallen kan interventie (niersubstitutie therapie) nodig zijn.

Er is gemeld dat hoge serumconcentraties van colistimethaatsnatrium, die in verband kunnen worden gebracht met overdosering of het onvermogen om de dosering te verlagen bij patiënten met nierinsufficiëntie, kunnen leiden tot neurotoxische effecten zoals gezichtsparesthesie, spierzwakte, duizeligheid, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, visuele stoornissen, verwarring,

psychose en apneu. Gelijktijdig gebruik met niet-depolariserende spierverslappers of antibiotica met vergelijkbare neurotoxische effecten kan ook tot neurotoxiciteit leiden. Dosisverlaging van colistimethaatnatrium kan de symptomen verlichten.

Het is bekend dat overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en angio-oedeem kunnen optreden. Als dergelijke reacties optreden, moet de behandeling met colistimethaatnatrium worden gestaakt.

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ): vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ): soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ): zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)

Lichaamssysteem	Frequentie	Gemelde bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Neurotoxiciteit zoals gezichts-, mond- en peri-orale paresthesie, hoofdpijn en spierzwakte
	Niet bekend	Duizeligheid Ataxie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Jeuk
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Nierinsufficiëntie aangetoond door verhoogd bloedcreatinine en/of ureum en/of verminderde nierklaring van creatinine
	Zelden	Nierfalen
Metabolisme en voedingsstoornissen	Niet bekend	Pseudo-Bartter-syndroom*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Reactie op de injectieplaats

\* Zie rubriek 4.4.

#### 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

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie :

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.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

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.

#### PK/PD relatie

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.

#### Breekpunten voor gevoeligheidstests

MIC-interpretatiecriteria (minimale remmende concentratie) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door het Europees Comité voor Antimicrobiële Susceptibiliteitstests (EUCAST) voor <INN> en worden hier vermeld: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

#### 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.

<b>Algemeen gevoelige soorten</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan zijn</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (formerly <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )
<b>Inherent resistente organismen</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> and related species. <i>Proteus</i> spp

<i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp
---

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De informatie over de farmacokinetiek van colistimethaatnatrium (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 colistimethaatnatrium/colistine.

Na infusie van colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium bij ernstig zieke patiënten.

### 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 colistimethaatnatrium als colistine vertonen een lineaire farmacokinetiek in het klinisch relevante dosisbereik.

### Eliminatie

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

De halfwaardetijd van colistine bij gezonde mensen en mensen met cystische fibrose is respectievelijk ongeveer 3 uur en 4 uur, met een totale klaring van ongeveer 3 liter per uur. Bij ernstig zieke patiënten wordt de halfwaardetijd verlengd tot ongeveer 9-18 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens over potentiële genotoxiciteit zijn beperkt en gegevens over de carcinogeniteit van colistimethaatnatrium ontbreken. Van colistimethaatnatrium is aangetoond dat het in vitro chromosomale afwijkingen in menselijke lymfocyten induceert. Dit effect kan verband houden met een vermindering van de mitotische index, die ook werd waargenomen.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en muizen wijst niet op teratogene eigenschappen. Echter, colistimethaatnatrium, intramusculair toegediend tijdens de organogenese aan konijnen in een dosis van 4,15 en 9,3 mg/kg, resulteerde echter in talipes varus bij respectievelijk 2,6 en 2,9% van de

foetussen. Deze doses zijn 0,5 en 1,2 maal de maximale dagelijkse dosis voor de mens. Bovendien trad een verhoogde resorptie op bij 9,3 mg/kg.

Er zijn geen andere preklinische veiligheidsgegevens die relevant zijn voor de voorschrijver en die een aanvulling vormen op de veiligheidsgegevens die zijn afgeleid van de blootstelling van de patiënt en die al in andere rubrieken van de SPC zijn opgenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Geen.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Gemengde infusies en injecties waarbij colistimethaatnatrium betrokken is, moeten worden vermeden.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende injectieflacon:

2 jaar.

Gereconstitueerde oplossingen:

De hydrolyse van colistimethaat neemt aanzienlijk toe wanneer het wordt gereconstitueerd en verdund tot onder de kritische micelconcentratie van ongeveer 80.000 IE per ml. Oplossingen onder deze concentratie moeten onmiddellijk worden gebruikt.

Voor oplossingen voor bolusinjectie is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de oorspronkelijke injectieflacon, met een concentratie  $\geq 80.000$  IE/ml, aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/restitutie/verdunding het risico op microbiële besmetting uitsluit. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Oplossingen voor infusie die zijn verdund tot meer dan het oorspronkelijke volume van de injectieflacon en/of met een concentratie  $< 80.000$  IE/ml moeten onmiddellijk worden gebruikt.

Voor oplossingen voor intrathecale en intracerebroventriculaire toediening moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na restitutie/verdunding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Colistimethate Sodium Accord 1 miljoen IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Colistimethate Sodium Accord is verkrijgbaar in een glazen injectieflacon van 10 ml met grijze rubberen stop en een rode aluminium flip-off verzegeling.

Colistimethate Sodium Accord 2 miljoen IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
Colistimethate Sodium Accord is verkrijgbaar in een glazen injectieflacon van 10 ml met grijze rubberen stop en een roze aluminium flip-off verzegeling.

Verpakkingen van 1 injectieflacon en 10 injectieflacons

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

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

### Voor bolusinjectie:

Reconstitueer de inhoud van de injectieflacon met niet meer dan 10 ml water voor injectie of 0,9% natriumchloride.

### Voor infusie:

De inhoud van de gereconstitueerde injectieflacon kan worden verdund, gewoonlijk met 50 ml 0,9% natriumchloride.

Wanneer de intrathecale en intracerebroventriculaire toedieningswegen worden gebruikt, mag het toegediende volume niet groter zijn dan 1 ml (gereconstitueerde concentratie 125.000 IE/ml).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

Het uiterlijk van de oplossing na reconstitutie moet een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn, vrij van zichtbare deeltjes.

Oplossingen zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en eventuele resterende oplossing moet worden weggegooid.

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

Accord Healthcare B.V. Winthontlaan 200 3526 KV Utrecht Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Colistimethate Sodium Accord 1 miljoen IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie: BE662570  
Colistimethate Sodium Accord 2 miljoen IE poeder voor oplossing voor injectie/infusie: BE662571

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 08/05/2024

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van de goedkeuring van de tekst: 05/2024