

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colistimethaatnatrium Accord 1 miljoen IE, poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Colistimethaatnatrium Accord 2 miljoen IE, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 miljoen internationale eenheden (IE), overeenkomend met ongeveer 80 mg colistimethaatnatrium.

Elke injectieflacon bevat 2 miljoen internationale eenheden (IE), overeenkomend met ongeveer 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

Colistimethaatnatrium Accord is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en kinderen, inclusief pasgeborenen, voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door bepaalde aerobe, gram-negatieve pathogenen bij patiënten met beperkte behandelingsopties (zie rubriek 4.2, 4.4, 4.8 en 5.1).

De officiële aanwijzingen met betrekking tot het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in acht te worden genomen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

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.

De dosis wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE) colistimethaatnatrium (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

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

Volwassenen en adolescenten

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

Bij ernstig zieke patiënten dient een oplaaddosis van 9 miljoen IE 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 miljoen IE 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.

Nierfunctiestoornis

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)	Dagelijkse dosis
< 50-30	5,5-7,5 miljoen IE
< 30-10	4,-5,5 miljoen IE
<10	3,5 miljoen IE

Hemodialyse en continue hemo(dia)filtratie:

Colistine blijkt dialyseerbaar te zijn door middel van conventionele hemodialyse en continue venovenueuze 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 behandelingsschema's kunnen overwogen worden.

Hemodialyse

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

Dagen met hemodialyse: 3 miljoen IE/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.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens over patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden wanneer colistimethaatnatrium 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 ≤ 40 kg

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

Voor kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg moet overwogen worden het doseringsadvies voor volwassenen te volgen.

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

Intrathecale en intracerebroventriculaire toediening

Op basis van beperkte gegevens wordt de volgende dosis aanbevolen bij volwassenen:
intracerebroventriculaire weg:
125.000 IE/dag.

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

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven voor intrathecale en *intracerebroventriculaire* toedieningswegen bij kinderen.

Wijze van toediening

Colistimethaatnatrium Accord wordt intraveneus toegediend als een langzame infusie gedurende 30 – 60 minuten.

Patiënten die een volledig implanteerbaar toedieningssysteem (VIT) hebben, kunnen een injectie tot 2 miljoen IE in 10 mL verdragen, toegediend over een periode van minimum 5 minuten (zie rubriek 6.6).

Colistimethaatnatrium ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing. Voor bereiding van de dosis, vooral wanneer een combinatie van meerdere injectieflacons noodzakelijk 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 colistimethaatnatrium (CMS) uitsluitend voorgeschreven en toegediend worden in Internationale Eenheden (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 colistimethaatnatrium (CMS)

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

* Nominale sterkte van de werkzame stof = 12.500 IE/mg

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, colistine of voor andere polymyxinen.

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 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 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 miljoen IE/dag) en het gebruik van een oplaaddosis, en bij speciale populaties (patiënten met een verminderde nierfunctie en pediatrie 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 rubriek 4.5 en 4.8).

In sommige onderzoeken zijn meldingen geweest van nefrotoxiciteit gerelateerd met een cumulatieve dosis en de behandelingsduur. Het voordeel van een verlengde behandelingsduur moet worden afgewogen tegen het mogelijk verhoogde risico op renale toxiciteit.

Pediatrie 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.

Er zijn enkele gevallen van het pseudo-Barttersyndroom bij kinderen en volwassenen gemeld in samenhang met intraveneus gebruik van colistimethaatnatrium. Bij een vermoeden van dit syndroom, moeten serumelektrolyten regelmatig gecontroleerd worden en geschikte behandeling gestart worden. Het is echter

mogelijk dat de verstoorde elektrolytenbalans niet kan worden genormaliseerd zonder staken van de behandeling met colistimethaatsnatrium.

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

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon is dus in wezen 'natriumvrij'.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van intraveneus colistimethaatsnatrium met andere geneesmiddelen die mogelijk nefrotoxisch of neurotoxisch zijn, dient met uiterste voorzichtigheid te gebeuren. Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die nefrotoxisch zijn, verhoogt het risico op nefrotoxiciteit. Als een dergelijke combinatie noodzakelijk is, moet de nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Dergelijke geneesmiddelen zijn voornamelijk joodhoudende contrastmiddelen, aminoglycosideantibiotica zoals gentamicine, amikacine, netilmicine en tobramycine, organoplatinaverbindingen, hooggedoseerd methotrexaat, sommige antivirale middelen (zoals 'cicloviren', foscarnet), pentamidine, ciclosporine of tacrolimus.

Bij gelijktijdige toediening met cefalosporineantibiotica kan het risico op nefrotoxiciteit verhoogd zijn.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere formuleringen van colistimethaatsnatrium 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 colistimethaatsnatrium 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 colistimethaatsnatrium 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 colistimethaatsnatrium 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.

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

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

Orale anticoagulantia

Gelijktijdig gebruik met colistimethaat kan het anticoagulerende effect van orale coagulantia versterken. Het risico kan variëren al naar gelang de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene status van de patiënt, zodat het moeilijk kan zijn om te bepalen in hoeverre colistimethaat bijdraagt aan de verhoging van de INR (international normalised ratio). De INR moet frequent worden bewaakt tijdens en kort na gelijktijdige toediening van colistimethaat met orale coagulantia.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van colistimethaatnatrium bij zwangere vrouwen. Uit onderzoeken met een enkele dosis tijdens de zwangerschap bij de mens blijkt echter dat colistimethaatnatrium de placentabarrière passeert en dat er mogelijk een risico op toxiciteit voor de foetus is als herhaalde doses worden gegeven aan zwangere patiënten. De resultaten van dieronderzoek zijn ontoereikend wat betreft het effect van colistimethaatnatrium op de reproductie en ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Colistimethaatnatrium mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke invloed van colistimethaatnatrium op de vruchtbaarheid bij de mens.

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

Neurotoxiciteit, gekenmerkt door duizeligheid, verwardheid of gezichtsstoornissen, werd gerapporteerd na parenterale toediening van colistimethaatnatrium. Als deze effecten optreden, moeten de patiënten gewaarschuwd worden dat ze geen voertuig mogen besturen en geen machines mogen bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerking is verminderde nierfunctie en, in zeldzamere gevallen, nierfalen, doorgaans na gebruik van hogere doses dan die worden aanbevolen bij patiënten met een normale nierfunctie, of als wordt nagelaten om de dosering te verlagen bij patiënten met een nierfunctiestoornis of bij gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische antibiotica. Het effect is gewoonlijk reversibel wanneer de therapie wordt stopgezet, maar in zeldzame gevallen kan interventie (nierfunctieervangende therapie) nodig zijn.

Er werd gerapporteerd dat hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium, die geassocieerd kunnen zijn met overdosering of als wordt nagelaten om de dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis te verlagen, leidden tot neurotoxische effecten zoals faciale paresthesie, spierzwakte, vertigo, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, visusstoornissen, verwardheid, psychose en apnoe. Het gelijktijdig gebruik van niet-depolariserende spierrelaxantia of antibiotica met vergelijkbare neurotoxische effecten kan ook leiden tot neurotoxiciteit. Een dosisverlaging van colistimethaatnatrium kan de symptomen verlichten.

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

Bijwerkingen worden beschreven per systeem/orgaanklasse en volgens hun frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Gemelde bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag en angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Neurotoxiciteit zoals paresthesiën ter hoogte van het gelaat, in en rond de mond, hoofdpijn, en spierzwakte
	Niet bekend	Duizeligheid Ataxie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Nierfunctiestoornis aangetoond door gestegen creatinine- en/of

		ureumspiegels in het bloed en/of gedaalde creatinineklaring
	Zelden	Nierfalen
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Pseudo-Barttersyndroom*
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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Overdosering kan resulteren in neuromusculaire blokkade die kan leiden tot spierzwakte, apneu en mogelijk ademstilstand. Overdosering kan ook leiden tot acuut nierfalen, wat wordt gekenmerkt door verminderde urineproductie en verhoogde serumconcentraties van bloedureumstikstof en creatinine.

Er is geen specifiek antidotum; de behandeling dient te bestaan uit een ondersteunende behandeling. Maatregelen om de eliminatiesnelheid van colistine te verhogen, bijvoorbeeld diurese, langdurige hemodialyse of peritoneaaldialyse, kunnen worden toegepast, maar het is niet bekend of die effect hebben.

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, gram-negatieve 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, gram-negatieve 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.

FK/FD-relatie

Over 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 in gevoeligheidstesten

Verklarende criteria voor MIC- (Minimum inhibitory concentration)- breekpunten voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door de European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) voor <INN> en worden hier weergegeven: : https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Gevoeligheid

De prevalentie van verkregen resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd verschillen. Derhalve is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Er dient indien nodig deskundig advies te worden ingewonnen, wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste enkele infectietypes twijfelachtig is.

Gevoelige isolaten
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Isolaten waarbij verworven resistentie een probleem kan vormen:
<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 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 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 het preklinisch veiligheidsonderzoek

De gegevens over de potentiële genotoxiciteit zijn beperkt en er zijn geen gegevens beschikbaar over de carcinogeniciteit van colistimethaatnatrium. Er werd aangetoond dat colistimethaatnatrium in vitro aanleiding geeft tot chromosoomafwijkingen in humane lymfocyten. Dit effect kan gerelateerd zijn aan een afname van de mitotische index, die eveneens werd waargenomen.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en muizen duiden niet op teratogene eigenschappen. Colistimethaatnatrium dat intramusculair tijdens organogenese werd gegeven aan konijnen bij 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 dagelijkse maximumdosis voor de mens. Bovendien kwam reabsorptie voor bij 9,3 mg/kg.

Er zijn geen andere preklinische veiligheidsgegevens die van belang zijn voor de voorschrijver en die extra bijdragen tot de veiligheidsgegevens die afkomstig zijn van blootstelling van de patiënt en al in andere rubrieken van de SPK worden vermeld.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gemengde infusies met colistimethaatnatrium moeten worden vermeden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon:
2 jaar.

Gereconstitueerde oplossingen:

Hydrolyse van colistimetaat wordt aanzienlijk verhoogd wanneer gereconstitueerd en verdund onder de kritische micelconcentratie van ongeveer 80.000 IE per ml. Oplossingen onder deze concentratie moet onmiddellijk worden gebruikt.

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

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product echter direct te worden gebruikt, tenzij opening/reconstitutie/verdunding op een dusdanige manier heeft plaatsgevonden dat het risico van microbiële besmetting is uitgesloten. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend.

Oplossingen voor infusie die verdund zijn tot een groter volume dan de originele flacon en/of tot 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.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na reconstitutie/verdunding van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Colistimethaatnatrium Accord 1 miljoen IE, poeder voor oplossing voor injectie / infusie

Colistimethaatnatrium Accord is verkrijgbaar in een 10 ml glazen injectieflacon met grijze rubberstop en rode aluminium krimpdp.

Colistimethaatnatrium Accord 2 miljoen IE, poeder voor oplossing voor injectie / infusie

Colistimethaatnatrium Accord is verkrijgbaar in een 10 ml glazen injectieflacon met grijze rubberstop en roze aluminium krimpdp.

Verpakkingsgrootten à 1 injectieflacon & 10 injectieflacons.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere hantering

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, doorgaans met 50 ml 0,9% natriumchloride.

Voor de intrathecale en *intracerebroventriculaire* toedieningswegen mag het toegediende volume niet groter zijn dan 1 ml (gereconstitueerde concentratie 125.000 IE/ml).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

De gereconstitueerde oplossing moet helder en kleurloos tot bleekgeel zijn en vrij zijn van zichtbare deeltjes.

De oplossingen zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik en 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

Colistimethaatnatrium Accord 1 miljoen IE, poeder voor oplossing voor injectie/infusie - RVG 128744
Colistimethaatnatrium Accord 2 miljoen IE, poeder voor oplossing voor injectie/infusie - RVG 128745

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 mei 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST