

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ColiFin PARI 1.000.000 IE, poeder voor verneveloplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1 miljoen IE overeenkomend met 80 mg colistimethaatnatrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor verneveloplossing

Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

ColiFin PARI is geïndiceerd voor de behandeling van chronische longinfectie veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen en kinderen met cystische fibrose (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

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

Dosering

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

Aanbevolen dosisbereik:

Toediening via inhalatie

Volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 2 jaar

1-2 miljoen IE, twee tot drie keer per dag (max. 6 miljoen IE/dag)

Kinderen < 2 jaar

0,5-1 miljoen IE, twee keer per dag (max. 2 miljoen IE/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

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.

Voor gebruik bij kinderen jonger dan 2 jaar wordt de PARI LC SPRINT Baby (rood sproeieropzetstuk) met masker aanbevolen.

De inhoud van een injectieflacon ColiFin PARI 1.000.000 IE moet opgelost worden in 3 ml steriele 0,9% NaCl inhalatie oplossing.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

De verwachte karakteristieken van geneesmiddelaafgifte zoals bestudeerd *in vitro* (*in vivo*) met verschillende vernevelaars voor ColiFin PARI 1 miljoen IE opgelost in 3 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. (min - max)

Tabel 1

| Vernevelsysteem | PARI LC SPRINT met PARI BOY S compressor | eFlowrapid vernevelaar |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| Totale geneesmiddelaafgifte | 25 mg CMS (22,1 – 27,2) | 27 mg CMS (19,9 – 30,5) |
| Fijne deeltjes massa < 5 µm | 15 mg CMS (12,7 – 16,8) | 18 mg CMS (13,0 – 20,8) |
| Snelheid geneesmiddelaafgifte | 4,6 mg CMS/ min (4,3 – 5,0) | 7,0 mg CMS/ min (5,2 – 7,7) |
| Massa mediane aerodynamische diameter | 3,8 µm (3,3 -4,3) | 4,1 µm (4,0 – 4,4) |
| Geometrische standaarddeviatie | 2,2 | 1,6 |

- De verneveltijd kan met de eFlowrapid vernevelaar van ~3 minuten tot ~ 4,5 minuten toenemen tijdens 60 vernevelcycli.
- De vernevelaar moet tijdens gebruik horizontaal gehouden worden.
- De patiënt moet tijdens de inhalatie rechtop zitten. Inhalatie moet uitgevoerd worden tijdens een normaal ademhalingspatroon, zonder onderbreking.
- De vernevelaar moet na gebruik schoongemaakt en gedesinfecteerd worden zoals beschreven in de gebruiksaanwijzing van de desbetreffende vernevelaar.

Er is geen informatie beschikbaar in verband met pulmonale inademing en depositie patronen in vernevelaar systemen die niet zijn onderzocht tijdens de ontwikkeling; het gebruik van een ander niet-getest vernevelaar systeem kan de pulmonaire depositie van de werkzame stof wijzigen, dit kan op zijn beurt de werkzaamheid en veiligheid van het geneesmiddel wijzigen.

Colistimethaatsnatrium 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.

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.

Tabel 2. 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 |
| 2.000.000 | 68 | 160 |
| 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

Hoesten en bronchospasme

Hoesten en bronchospasme kunnen optreden na inhalatie van antibiotica.

Het is aan te raden om de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen. Voorafgaande toediening van een bronchodilator wordt aanbevolen en dient standaard plaats te vinden, vooral als dit deel uitmaakt van het huidige behandelingsregime van de patiënt. Voor en na toediening dient de FEV₁ te worden bepaald. Als er aanwijzingen zijn van door colistimethaatnatrium geïnduceerde bronchiale hyperreactiviteit bij een patiënt die voorafgaand aan de behandeling geen bronchodilator kreeg toegediend, moet het onderzoek op een ander tijdstip met een bronchodilator worden herhaald. Aanwijzingen voor bronchiale hyperreactiviteit tijdens gebruik van een bronchodilator kunnen duiden op een allergische reactie en in dat geval moet het gebruik van ColiFin PARI worden gestaakt. Bronchospasmen moeten worden behandeld zoals medisch geïndiceerd.

Bij langdurig gebruik kan na verloop van tijd bronchiale hyperreactiviteit in reactie op colistimethaatnatrium ontstaan en daarom wordt aanbevolen bij controlebezoeken aan de kliniek de FEV₁ voor en na behandeling te meten.

In geval van overgevoeligheid met betrekking tot de aanbevolen doses en volumens moeten meer verdunde oplossingen worden gebruikt door toevoeging van ongeveer 1 - 3 ml isotone zoutoplossing aan de aanbevolen volumens en dosissterktes.

Nefrotoxiciteit/neurotoxiciteit

Nefrotoxiciteit of neurotoxiciteit kan optreden als de aanbevolen parenterale dosis overschreden wordt. Bij inhalatie is het risico verminderd door de lage biologische beschikbaarheid, maar ColiFin PARI moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er dient toezicht gehouden te worden op het optreden van neurotoxische reacties en op de nierfunctie.

Bij premature en pasgeboren zuigelingen moet extra zorg worden betracht, omdat de nierfunctie in deze populatie nog onvoldoende is ontwikkeld.

Nierfunctiestoornis

Colistimethaatnatrium wordt uitgescheiden via de nieren en is nefrotoxisch als hoge serumconcentraties worden bereikt. Hoewel dit onwaarschijnlijk is tijdens inhalatietherapie, zijn schattingen van serumconcentraties aanbevolen, vooral bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Microbiële resistentie

Tijdens klinisch gebruik werd verworven resistentie tegen colistimethaatnatrium bij mucoïde *Pseudomonas aeruginosa* gerapporteerd. Daarom moeten er gevoeligheidstesten uitgevoerd worden bij patiënten die langdurig behandeld worden, bij regelmatige ziekenhuisbezoeken, en wanneer een patiënt een verergering van de ziekte ervaart (zie rubriek 5.1).

Overige

Colistimethaatnatrium moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat er geneesmiddel-geïnduceerde neuromusculaire blokkade zou kunnen optreden (zie rubriek 4.5).

Colistimethaatnatrium moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met porfyrie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van colistimethaatnatrium met andere geneesmiddelen die neurotoxisch en/of nefrotoxisch kunnen zijn (bijv. cefalosporinen, aminoglycosiden, ciclosporine), waaronder middelen die i.v. of i.m. worden toegediend, dient vermeden te worden.

Tijdens gelijktijdig gebruik van inhalatienarcotica (bijvoorbeeld ether, halothaan), spierrelaxantia en aminoglycosiden met colistimethaatnatrium moet bijzonder zorgvuldig gelet worden op het optreden van neurotoxische reacties vanwege het verlengende effect van de inhalatienarcotica.

Vanwege de effecten van colistimethaatnatrium op de afgifte van acetylcholine is uiterste voorzichtigheid geboden bij het gebruik van niet-depolariserende spierrelaxantia bij patiënten die colistimethaatnatrium krijgen toegediend, aangezien het effect van deze middelen kan worden verlengd.

Co-behandeling met colistimethaatnatrium en macroliden zoals azithromycine, clarithromycine en erythromycine of fluorchinolonen zoals norfloxacin, ciprofloxacin en ofloxacin moet worden uitgevoerd bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdig gebruik met andere formuleringen van colistinesulfomethaat als er een mogelijkheid van summatieve toxiciteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van colistimethaatnatrium bij zwangere vrouwen. Studies met een eenmalige dosis tijdens humane zwangerschap lieten zien dat colistimethaatnatrium de placenta passeert en dat er een risico kan zijn op foetale toxiciteit wanneer herhaalde doseringen aan zwangere patiënten worden gegeven. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft het effect van colistimethaatnatrium op voortplanting en ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Colistimethaatnatrium mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Colistimethaatnatrium wordt uitgescheiden in de moedermelk. Colistimethaatnatrium zou alleen aan borstvoeding gevende vrouwen mogen worden toegediend als er een duidelijke indicatie is en het voordeel voor de moeder opweegt tegen het mogelijke risico voor het kind.

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

ColiFin PARI heeft matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Tijdens de behandeling met colistimethaatnatrium kan neurotoxiciteit optreden met mogelijk

duizeligheid, verwardheid of visusstoornissen. Als deze effecten optreden moeten patiënten worden gewaarschuwd niet te rijden en geen machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen na verneveling van colistimethaatnatrium zijn hoesten en bronchospasme bij ongeveer 10% van de patiënten. Bij patiënten met cystische fibrose die worden behandeld met i.v. of i.m. injecties zijn neurologische verschijnselen bij tot 27% van de patiënten gemeld.

Keelpijn of een pijnlijke mond is gemeld en kan het gevolg zijn van een *Candida albicans* infectie of overgevoeligheid.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in Tabel 3 zijn vermeld per MedDRA systeem-orgaanklasse. Binnen iedere systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de bijwerkingen met de hoogste frequentie als eerste. Aanvullend is voor elke bijwerking de overeenkomstige frequentiegroep vermeld waarbij gebruik wordt gemaakt van de volgende conventie (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De kans op het krijgen van bijwerkingen kan gerelateerd zijn aan leeftijd, nierfunctie en de conditie van de patiënt.

Tabel 3 Bijwerkingen

| Systeem-orgaanklasse | Frequentiegroep | Bijwerkingen |
|--|------------------------|---|
| Psychische stoornissen | Niet bekend | Verwardheid Psychotische aandoening |
| Zenuwstelselaandoeningen | Niet bekend | Duizeligheid Paresthesie Dysartrie Ontregeling van het autonoom zenuwstelsel |
| Oogaandoeningen | Niet bekend | Visusstoornissen |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | Niet bekend | Draaiduizeligheid |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zeer vaak | Faryngolaryngeale pijn Faryngolaryngeaal ongemak Hoesten Dyspnoe Piepende ademhaling Kortademigheid Gereduceerd geforceerd uitademingsvolume Apnoe |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Niet bekend | Nierfalen |

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en hogere doseringen kunnen de bijwerkingen krijgen die bekend zijn van intraveneuze toediening.

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

Symptomen:

Overdosering kan spierzwakte, apnoe en mogelijk ademhalingsstilstand veroorzaken, alsook acuut nierfalen, gekarakteriseerd door een verminderde urineproductie en een verhoogde serumconcentratie van BUN en creatinine.

Er is geen specifiek tegengif.

Behandeling:

Behandeling van overdosering vindt plaats door middel van ondersteunende behandeling en maatregelen om de klaring van colistimethaatnatrium te verhogen, zoals diurese met mannitol, langdurige hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antibiotica, polymyxinen, ATC-code: J01X B01

Werkingsmechanisme

Colistimethaatnatrium is een cyclisch polypeptideantibioticum afkomstig van *Bacillus polymyxa* var. *colistinus*. Polymyxineantibiotica zijn kationische stoffen die de celmembranen beschadigen. De resulterende fysiologische effecten zijn letaal voor de bacterie. Polymyxinen zijn selectief voor gramnegatieve bacteriën met een hydrofobe buitenmembranen.

Breekpunten

Gevoelig (S) \leq 4 mg/l Resistent (R) \geq 8mg/l

Resistentie

Resistente bacteriën worden gekenmerkt door een verandering in de fosfaatgroepen van lipopolysaccharide die vervangen worden door ethanolamine of aminoarabinose. In natuurlijk voorkomende resistente gramnegatieve bacteriën, zoals *Proteus mirabilis* en *Burkholderia cepacia*, zijn de vetfosfaten volledig door ethanolamine of aminoarabinose vervangen.

Verworven resistentie tegen colistimethaatnatrium bij mucoïde *Pseudomonas aeruginosa* bedraagt volgens meldingen ongeveer 3%. Bij patiënten die langdurig worden behandeld, moet de gevoeligheid worden getest.

Kruisresistentie

Kruisresistentie tussen colistimethaatnatrium en polymyxine B is verwacht. Omdat het werkingsmechanisme van polymyxinen verschilt van andere antibacteriële middelen, wordt niet verwacht dat resistentie tegen colistimethaatnatrium en polymyxine via het bovenvermelde mechanisme resulteert in resistentie voor andere geneesmiddel-klassen.

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor bepaalde soorten en lokale informatie over resistentie is gewenst, met name voor de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet advies van een expert gevraagd worden als lokale prevalentie van resistentie aanduidt dat het gebruik van de stof bij bepaalde soorten infecties twijfelachtig is.

Tabel 4

| |
|---|
| Algemeen gevoelige soorten |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Soorten waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn |
| <i>Enterobacter</i> species <i>Klebsiella</i> species |
| Inherent resistente organismen |
| <i>Brucella</i> species <i>Burkholderia cepacia</i> en gerelateerde species <i>Neisseria</i> species <i>Proteus</i> species <i>Providencia</i> species <i>Serratia</i> species Anaeroben Alle grampositieve organismen |

Aerosol kenmerken

PARI LC PLUS en PARI LC STAR zijn vernevelaars die in het verleden zijn toegepast voor het vernevelen van colistimethaatnatrium. Door middel van *in-vitro*-testen zijn deze jetvernevelaars vergeleken met de eFlowrapid voor de verneveling van 1 miljoen IE colistimethaatnatrium opgelost in 3 ml steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing:

Tabel 5

| Vernevelaar | eFlowrapid | PARI LC PLUS | PARI LC STAR |
|---|-------------|--------------|--------------|
| Totale geneesmiddelafgifte (mg ± 95% BI*) | 26,6 ± 1,62 | 26,0 ± 0,33 | 27,5 ± 2,06 |
| Snelheid geneesmiddelafgifte (mg/min ± 95% BI*) | 7,0 ± 0,39 | 4,3 ± 0,14 | 3,2 ± 0,27 |

* Betrouwbaarheidsinterval

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Absorptie in het maag-darmstelsel is verwaarloosbaar.

Bij toediening via verneveling is een variabele absorptie gerapporteerd, welke afhankelijk kan zijn van de grootte van de aerosoldeeltjes, het vernevelsysteem en de longstatus. In studies bij gezonde vrijwilligers en patiënten met variërende infecties zijn serumniveaus van nul tot potentieel therapeutische concentraties van 4 mg/l of meer gemeten. Daarom moet men altijd bedacht zijn op de mogelijkheid van systemische absorptie bij de behandeling van patiënten via inhalatie.

Distributie

Na toediening bij patiënten met cystische fibrose van 7,5 mg/kg/dag in verdeelde doses als 30 minuten durende intraveneuze infusies naar steady state, werd bepaald dat de C_{max} 23 ± 6 mg/l was en dat de C_{min} op 8 uur $4,5 \pm 4$ mg/l was. In een andere studie met vergelijkbare patiënten die 2 miljoen IE elke 8 uur voor de duur van 12 dagen kregen toegediend, was de C_{max} 12,9 mg/l (5,7 - 29,6 mg/l) en de C_{min} 2,76 mg/l (1,0 - 6,2 mg/l). Bij gezonde vrijwilligers die een bolusinjectie van 150 mg (ongeveer 2 miljoen IE) kregen, werden pieksrumconcentraties van 18 mg/l waargenomen 10 minuten na de injectie.

Eiwitbinding is laag. Polymyxinen blijven lange tijd aanwezig in de lever, nieren, hersenen, spieren en het hart. In een studie bij patiënten met cystische fibrose werd een verdelingsvolume bij steady-state van 0,09 l/kg vastgesteld.

Biotransformatie

Colistimethaatnatrium wordt *in vivo* omgezet in zijn base. Aangezien 80% van de dosis in onveranderde vorm teruggevonden kan worden in de urine en er geen excretie via de gal is, kan aangenomen worden dat het overige deel van het werkzame bestanddeel actief is in de weefsels. Het mechanisme is onbekend.

Eliminatie

Na parenterale toediening is de belangrijkste route van eliminatie renale excretie, waarbij 40% van de parenterale dosis binnen 8 uur in de urine wordt teruggevonden en ongeveer 80% binnen 24 uur. Omdat colistimethaatnatrium voornamelijk via de urine wordt uitgescheiden, is een dosisreductie bij verminderde nierfunctie noodzakelijk om accumulatie te voorkomen. Zie de tabel in rubriek 4.2.

Na intraveneuze toediening aan gezonde volwassenen is de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 1,5 uur. In een studie bij patiënten met cystische fibrose die eenmalig gedurende 30 minuten een intraveneus infuus kregen toegediend, was de eliminatiehalfwaardetijd $3,4 \pm 1,4$ uur.

De eliminatie van colistimethaatnatrium na verneveling is niet bestudeerd. In een studie bij patiënten met cystische fibrose kon geen colistimethaatnatrium in de urine worden aangetoond na inhalatie van 1 miljoen IE tweemaal daags gedurende 3 maanden.

De kinetiek van colistimethaatnatrium lijkt bij kinderen en volwassenen, inclusief ouderen, vergelijkbaar te zijn, mits de nierfunctie normaal is. Beperkte gegevens zijn beschikbaar over het gebruik bij pasgeborenen. Deze gegevens suggereren dat de kinetiek gelijk is aan die van kinderen en volwassenen, maar er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hogere piekserumconcentraties en een verlengde halfwaardetijd bij deze groep patiënten en serumconcentraties moeten worden opgevolgd.

Tabel 6 Serumconcentraties en farmacokinetiek bij 5 patiënten die via inhalatie colistimethaatnatrium toegediend kregen

| Parameter | 160 mg (ongeveer 2 miljoen IE) verneveld CMS |
|-------------------------------|--|
| AUC ₀₋₄ (uur/mg/l) | 165,9 ± 76,5 |
| C _{max} (mg/l) | 0,051 ± 0,0244 |
| t _{max} (uur) | 1,9 ± 1,2 |
| Ka (uur ⁻¹) | 3,0 ± 1,8 |
| t _{1/2} (uur) | 10,4 ± 3,6 |
| Cl/F | 0,27 ± 0,15 |

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gegevens over mogelijke genotoxiciteit zijn beperkt en er zijn geen gegevens beschikbaar over carcinogeniteit van colistimethaatnatrium. Van colistimethaatnatrium is aangetoond dat het *in vitro* chromosoomafwijkingen induceert in humane lymfocyten. Dit effect kan gerelateerd zijn aan een afname van de mitotische index, die eveneens werd waargenomen.

Studies waarin de reproductietoxiciteit bij ratten en muizen werd bepaald, geven geen aanwijzingen voor teratogene eigenschappen. Echter, wanneer 4,15 en 9,3 mg/kg colistimethaatnatrium tijdens de organogenese intramusculair aan konijnen werd toegediend, resulteerde dit in talipes varus bij respectievelijk 2,6% en 2,9% van de foetussen. Deze doseringen zijn 0,5 en 1,2 maal de maximale dagelijkse humane dosis. Ook steeg de resorptie bij 9,3 mg/kg.

Er zijn geen andere preklinische veiligheidsgegevens relevant voor de voorschrijver welke bijdragen aan de veiligheidsgegevens verkregen uit blootstelling van patiënten en al beschreven in andere rubrieken van de SmPC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde oplossingen:

Hydrolyse van colistimethaat is aanzienlijk verhoogd wanneer het is opgelost en verdund tot onder de kritische micelconcentratie van ongeveer 80.000 IE per ml.

Oplossingen met een lagere concentratie moeten onmiddellijk worden gebruikt.

Voor de ColiFin PARI-oplossing voor verneveling is de chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik van de gereconstitueerde oplossing in de originele injectieflacon met een concentratie van ≥ 80.000 IE/ml gedurende 24 uur aangetoond bij 2°C tot 8°C.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product na oplossing meteen worden gebruikt tenzij de methode van openen/reconstitutie/verdunding het risico op verontreiniging uitsluit.

Wanneer de oplossing niet meteen wordt gebruikt zijn de in-gebruik bewaartijden en –condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Volg de instructies van de fabrikant voor het juist gebruik van de vernevelaar die geselecteerd werd voor gebruik met de ColiFin PARI-oplossing.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

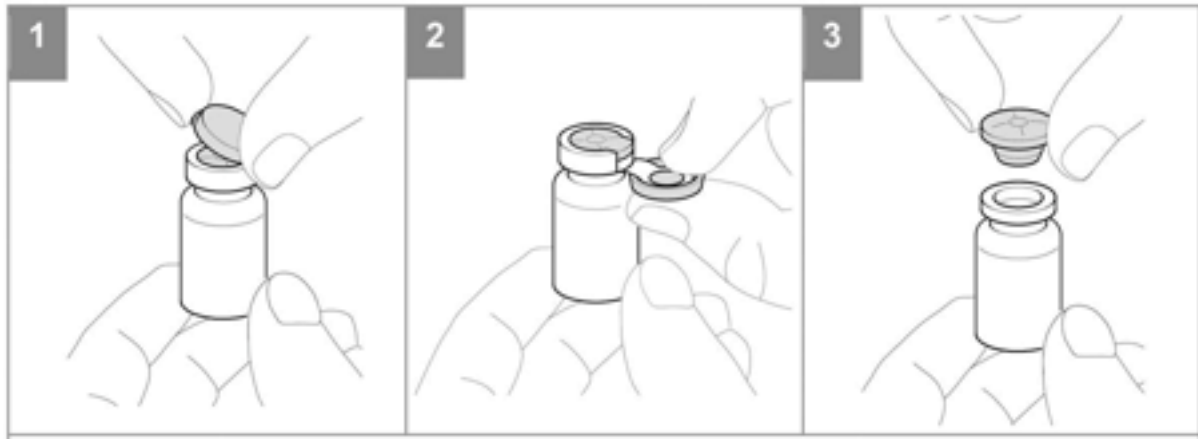
ColiFin PARI 1.000.000 IE: kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml met een rode "flip-tear-off" dop.

Afgeleverde verpakkingsgrootte

- Kartonnen doos met daarin 8 kartonnen doosjes met elk 7 injectieflacons (56 injectieflacons)
Met 2 kartonnen doosjes 0,9% NaCl inhalatie oplossing met elk 30 ampullen à 3 ml (60 ampullen)
Met eFlowrapid vernevelaar handset

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De benodigde dosis ColiFin PARI moet opgelost worden in het juiste volume van de steriele 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing. Tijdens het oplossen moet de oplossing voorzichtig worden rond gedraaid om schuimen te voorkomen. De verkregen oplossing voor verneveling dient voorzichtig te worden overgebracht in het geneesmiddelreservoir van de vernevelaar. Voor verdere instructies voor gebruik, raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de vernevelaar.



- De vloeistof moet na het oplossen helder zijn.
- Verneveling moet plaatsvinden in een goed geventileerde ruimte.
- De oplossing is voor eenmalig gebruik en eventuele resten moeten weggegooid worden.
- Voor meer gedetailleerde informatie over het apparaat, raadpleeg de gebruiksaanwijzing van de vernevelaar.
- Voor instructies voor het verdunnen van het product voor toediening, zie rubriek 4.2.

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

PARI Pharma GmbH,
 Moosstr. 3
 82319 Starnberg
 Duitsland

Tel.: +49 (0) 89 / 74 28 46 10

E-mail: info@paripharma.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ColiFin PARI 1.000.000 IE RVG 102949

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 03 september 2010

Datum van laatste verlenging: 26 november 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 27 mei 2022