

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tadim, 1 miljoen internationale eenheden (IE) poeder voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie. Het poeder is wit tot gebroken wit.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tadim 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).

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

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 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).

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 colistimethaatsnatrium 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.

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 cystic 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 intraventriculaire toediening

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

Intraventriculaire 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 intraventriculaire toedieningswegen bij kinderen.

Wijze van toediening

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

De toegediende hoeveelheid mag bij intrathecaal of intraventriculair gebruik niet hoger zijn dan 1 mL.

Patiënten die een volledig implantaar toedieningssysteem (VIT) hebben, kunnen een injectie tot 2 MIE in 10 mL verdragen, toegediend over een periode van minimum 5 minuten.

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.

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 het werkzame bestanddeel colistimethaatnatrium 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 MIE/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.

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.

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).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van intraveneus colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium 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 colistimethaatnatrium 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 Tadim 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 colistimethaatnatrium toegediend krijgen, aangezien de effecten ervan verlengd kunnen worden (zie rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van colistimethaatnatrium op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij dieronderzoek heeft men geen onderzoek verricht naar de effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid.

Zwangerschap

De veiligheid bij zwangerschappen bij de mens is niet vastgesteld. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Er zijn aanwijzingen dat colistimethaatnatrium

de placenta passeert en bijgevolg bestaat er een kans op foetale toxiciteit indien het wordt toegediend tijdens de zwangerschap. Daarom mag Tadim alleen toegediend worden tijdens de zwangerschap indien de voordelen opwegen tegen eventuele potentiële risico's.

Borstvoeding

Colistimethaatnatrium wordt uitgescheiden in de moedermelk; borstvoeding is niet aanbevolen tijdens de behandeling.

4.7 Bëinvloeding 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 of geen machines mogen bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De meest frequent gerapporteerde bijwerking is nierfunctiestoornis, en in zeldzamere gevallen nierinsufficiëntie, gewoonlijk na het gebruik van hogere dan de aanbevolen dosissen bij patiënten met een normale nierfunctie, of als wordt nagelaten om de dosering te verlagen bij patiënten met nierfunctiestoornis of bij gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische antibiotica. Het effect is gewoonlijk reversibel bij stopzetting van de behandeling, maar zelden kan een interventie (niervervangende behandeling) nodig zijn.

Er werd gerapporteerd dat hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium, die geassocieerd kunnen zijn met overdosering of als wordt nagelaten om de dosering te verlagen bij patiënten met nierfunctiestoornis, 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 overgevoelighedsreacties 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 ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

systeem/orgaanklasse	frequentie	gerapporteerde bijwerking
immuunsysteemaandoeningen	niet bekend	overgevoelighedsreacties zoals huiduitslag en angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Neurotoxiciteit zoals paresthesieën 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	Nierinsufficiëntie

systeem/orgaanklasse	frequentie	gerapporteerde bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Reactie op de injectieplaats

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:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Overdosering kan aanleiding geven tot nierinsufficiëntie, nierfalen, apnoe, spierzwakte, vertigo, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, gezichtsstoornissen, verwardheid en psychose.

Er is geen antidotum beschikbaar. De behandeling van overdosering is gebaseerd op een ondersteunende behandeling en maatregelen om de klaring van colistimethaatnatrium te verhogen zoals inductie van osmotische diurese met mannitol, peritoneale dialyse of langdurige hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

ATC-code: J01XB01

Algemene eigenschappen

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 lipopolysaccharide, 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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 (G)	Resistent (R) ^a
<i>Acinetobacter</i>	G \leq 2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	G \leq 2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas Spp</i>	G \leq 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 dien aard is dat het nut van het middel, bij ten minste sommige types infecties twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species

Acinetobacter baumannii

Haemophilus influenzae

Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn

Stenotrophomonas maltophilia

Achromobacter xylosoxidans (voorheen *Alcaligenes xylosoxidans*)

Inherent resistente organismen

Burkholderia cepacia en verwante species

Proteus spp

Providencia spp

Serratia 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.

Absorption

Bij normale individuen wordt colistimethaatnatrium niet in waarneembare mate opgenomen via het maagdarmkanaal.

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.

Biotransformatie

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.

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 cystic 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

Dierstudies geven onvoldoende informatie over de effecten op de reproductie.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend:

3 jaar.

Na reconstitutie:

De hydrolyse van colistimethaatnatrium naar de werkzame stof colistine is significant hoger na reconstitutie en verdunning tot onder de kritische micelconcentratie van ongeveer 80.000 IE per mL.

De chemische en fysische stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing in de oorspronkelijke injectieflacon, met een concentratie van ≥ 80.000 IE/mL is tijdens gebruik bij een temperatuur van 2 tot 8 °C aangetoond gedurende 24 uur of bij kamertemperatuur gedurende maximaal 8 uur. Oplossingen die verder zijn verdund dan het oorspronkelijke volume van de injectieflacon en/of met een concentratie van < 80.000 IE/mL moeten onmiddellijk worden gebruikt.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij door de voor opening / reconstitutie / verdunning gebruikte methode het risico van bacteriologische besmetting van de oplossing is uitgesloten. Indien oplossingen niet onmiddellijk worden gebruikt, dan zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de toestand voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het product wordt geleverd in een 10R ISO injectieflacons van helder type I glas (nominaal volume 10 mL) afgedicht met een gesiliconiseerde chlorobutyl type I rubberen stop en beschermd door een aluminium afscheurbare dop van 20 mm met middenin een rode plastic 'flip-up' dop. Het product wordt geleverd in verpakkingsgrootten van 10 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Tadim moet onder aseptische omstandigheden gereconstitueerd worden om een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing te bekomen.

De oplossing moet voorafgaand aan toediening visueel op vreemde deeltjes en verkleuring worden geïnspecteerd. De oplossing mag alleen worden gebruikt als hij helder is en vrij van partikels.

Bolusinjectie

Reconstitueer elke injectieflacon die voor de noodzakelijke dosis nodig is met niet meer dan 10 mL water voor injectie of fysiologische zoutoplossing 0,9%.

Intrathecale en intraventriculaire gebruik

Reconstitueer de injectieflacon met fysiologische zoutoplossing 0,9%. De voor toediening gebruikte hoeveelheid mag niet meer zijn dan 1 mL en de oplossing moet onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt. Reconstitueer één injectieflacon met 8 mL fysiologische zoutoplossing 0,9% om de aanbevolen oplossingsconcentratie van 125.000 IE/mL te bereiken.

Infusie

Reconstitueer een voldoende aantal injectieflacons voor het verkrijgen van de noodzakelijke dosis door aan elke injectieflacon de juiste hoeveelheid water voor injectie of fysiologische zoutoplossing 0,9% toe te voegen, met een maximum van 10 mL per injectieflacon. Trek de inhoud uit elke injectieflacon op om de noodzakelijke dosis samen te stellen, die vervolgens verder mag worden verdund, gewoonlijk met 50 mL fysiologische zoutoplossing 0,9%, passend bij de hoeveelheid en de infusiemethode. De oplossingen moeten onmiddellijk na reconstitutie worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

Gooi alle ongebruikte oplossing weg.

Samenvatting van de productkenmerken

Afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Zambon S.p.A.
Via Lillo del Duca 10
20091 Bresso (MI) - Italië

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

RVG 109891

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2011
Datum van laatste verlenging: 31 december 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 6.3 en 6.4: 13 februari 2020