

## Gerenvooidere versie

KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 december 2019  
Bladzijde : 1

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kolneb, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor verneveloplossing  
Kolneb, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor verneveloplossing

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1 miljoen IE colistimethaatnatrium  
Elke injectieflacon van 10 ml bevat 2 miljoen IE colistimethaatnatrium.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor verneveloplossing.  
Wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Kolneb 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 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:

*Volwassenen, adolescenten en kinderen  $\geq 2$  jaar*

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

## Gerenvoieerde versie

### KOLNEB, 1 miljoen IE KOLNEB, 2 miljoen IE poeder voor verneveloplossing

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 december 2019

#### 1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 2

#### *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.

Kolneb 1 miljoen IE is bedoeld voor toediening met verneveling met gebruikmaking van een geschikte vernevelaar.

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

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

Colistimethaatnatrium is zeer goed oplosbaar in het reconstitutiemedium. De aanbevolen techniek voor het oplossen van het geneesmiddel is het toevoegen van 3 ml isotone natriumchlorideoplossing (0,9% g/g) aan de injectieflacon die Kolneb 1 miljoen IE bevat en daarna voorzichtig schudden. Omdat het mogelijk is dat schuimvorming ontstaat, moet krachtig schudden worden vermeden.

## Gerenvooider versie

### KOLNEB, 1 miljoen IE KOLNEB, 2 miljoen IE poeder voor verneveloplossing

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 december 2019

#### 1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 3

Kolneb 2 miljoen IE is bedoeld voor toediening met verneveling met gebruikmaking van een geschikte vernevelaar.

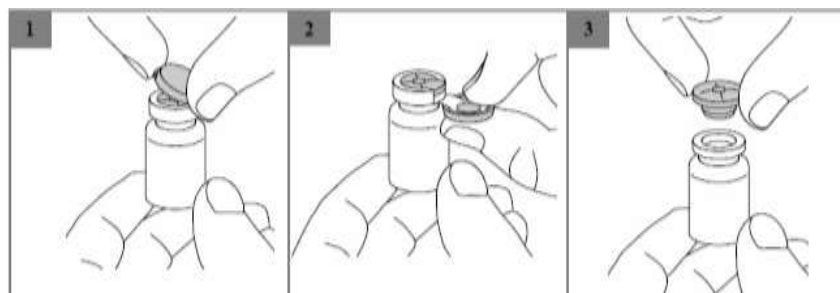
De kenmerken van afgifte van het geneesmiddel op basis van *in vitro* onderzoeken met verschillende vernevelsystemen worden hieronder gegeven:

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

Colistimethaatnatrium is zeer goed oplosbaar in het reconstitutiemedium. De aanbevolen techniek voor het oplossen van het geneesmiddel is het toevoegen van 4 ml isotone natriumchlorideoplossing (0,9% g/g) aan de injectieflacon die Kolneb 2 miljoen IE bevat en daarna voorzichtig schudden. Omdat het mogelijk is dat schuimvorming ontstaat, moet krachtig schudden worden vermeden.

De resulterende oplossing voor verneveling moet helder zijn en moet voorzichtig worden overgeheveld in het medicatiereservoir van de vernevelaar.

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



De inhoud van de injectieflacon moet worden opgelost met isotone zoutoplossing

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

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

## Gerenvooidere versie

### KOLNEB, 1 miljoen IE KOLNEB, 2 miljoen IE poeder voor verneveloplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 december 2019**  
**Bladzijde : 4**

- De patiënt moet tijdens de inhalatie rechtop zitten. Inhalatie moet plaatsvinden door toepassing van een normaal ademhalingspatroon zonder onderbreking.
- De vernevelaar moet na gebruik worden gereinigd en gedesinfecteerd, zoals beschreven in de gebruiksinstructies van de betreffende vernevelaar.

Colistimethaatnatrium 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.

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 colistimethaatnatrium, colistine of voor andere polymyxines.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kolneb moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat

## Gerenvooider versie

KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 24 december 2019**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 5**

neuromusculaire blokkade als gevolg van het geneesmiddel kan optreden.

Verneveling van colistimethaatnatrium kan hoesten of bronchospasme veroorzaken.

Het is raadzaam om de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen. Voorafgaande toediening van een bronchodilatator wordt aanbevolen en moet routine zijn, vooral als dit deel uitmaakt van het huidige therapeutische schema van de patiënt.

FEV1 moet voor en na toediening van de dosis worden geëvalueerd.

Als er aanwijzingen zijn voor bronchiale hyperreactiviteit, veroorzaakt door colistimethaatnatrium, bij een patiënt die vooraf niet met een bronchodilatator werd behandeld, moet de test op een ander moment worden herhaald met gebruikmaking van een bronchodilatator. Bewijs van bronchiale hyperreactiviteit bij gebruik van een bronchodilatator kan duiden op een allergische reactie en Kolneb moet dan worden stopgezet.

Als bronchospasme optreedt, dient dit medisch gezien op adequate wijze behandeld te worden.

Bronchiale hyperreactiviteit als reactie op colistimethaatnatrium kan ontwikkelen wanneer de behandeling ermee wordt voortgezet en het is raadzaam dat voor en na de behandeling FEV1 regelmatig tijdens bezoeken aan de kliniek wordt geëvalueerd.

### Nierfunctiestoornis

Colistimethaatnatrium wordt via de nieren uitgescheiden en is nefrotoxisch als hoge serumconcentraties worden bereikt. Hoewel dit onwaarschijnlijk is tijdens inhalatietherapie, moeten het ontstaan van neurotoxische reacties en de nierfunctie worden opgevolgd, vooral bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

### Nefrotoxiciteit

Nierfunctiestoornis is gemeld, gewoonlijk na gebruik van hogere dan de aanbevolen intraveneuze of intramusculaire doses bij patiënten met een normale nierfunctie, of wanneer de intraveneuze of intramusculaire dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet kan worden verminderd of bij gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische antibiotica. Het effect is gewoonlijk omkeerbaar wanneer de behandeling wordt stopgezet.

### Neurotoxiciteit

Hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium na intraveneuze of intramusculaire toediening kan gepaard gaan met overdosering of het onvermogen om de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis te verlagen, en dit kan leiden tot neurotoxiciteit. Gelijktijdig gebruik met ofwel niet-depolariserende spierrelaxantia of antibiotica met soortgelijke neurotoxische effecten kan ook leiden tot neurotoxiciteit. Een verlaging van de dosis colistimethaatnatrium kan symptomen verlichten. Neurotoxische effecten die zijn gemeld, zijn onder meer: vertigo, tijdelijke paresthesie van het gelaat, slepende spraak, vasomotorische instabiliteit, visuele stoornissen, verwardheid, psychose en apneu (zie ook rubrieken 4.5 en 4.7).

### Porfyrie

Uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met porfyrie.

## Gerenvooiderde versie

KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 december 2019  
Bladzijde : 6

### Microbiële resistentie

Resistentie die verworven is tegen colistimethaatnatrium bij *Pseudomonas aeruginosa* tijdens klinisch gebruik is gemeld. Gevoeligheidstests moeten worden uitgevoerd bij patiënten die op lange termijn worden behandeld (zie rubriek 5.1).

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege de effecten van colistimethaatnatrium op de afgifte van acetylcholine dient uiterste voorzichtigheid te worden betracht bij het gebruik van niet-depolariserende spierrelaxantia bij patiënten die Kolneb toegediend krijgen, aangezien het mogelijk is dat het effect van deze middelen wordt verlengd (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van colistimethaatnatrium met andere geneesmiddelen die neurotoxisch en/of nefrotoxisch kunnen zijn (bijvoorbeeld cefalosporines, aminoglycosiden, niet-depolariserende spierrelaxantia), waaronder die via de i.v. of i.m. weg worden toegediend, mag alleen met de grootste voorzichtigheid plaatsvinden (zie rubriek 4.4).

### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

#### Vruchtbaarheid

Gegevens over het mogelijke effect van colistimethaatnatrium op de vruchtbaarheid van de mens zijn niet beschikbaar.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### Zwangerschap

De veiligheid tijdens de zwangerschap bij de mens is niet vastgesteld. De resultaten van dieronderzoek zijn ontoereikend wat betreft het effect van colistimethaatnatrium op de reproductie en ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Er is echter bewijs dat colistimethaatnatrium de placenta passeert en bijgevolg is foetale toxiciteit mogelijk wanneer het tijdens de zwangerschap wordt toegediend. Kolneb mag alleen tijdens de zwangerschap worden gegeven als de voordelen opwegen tegen elk mogelijk risico.

#### Borstvoeding

Colistimethaatnatrium wordt uitgescheiden in de moedermelk. Colistimethaatnatrium mag alleen worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven wanneer het duidelijk geïndiceerd 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

Colistimethaatnatrium kan grote invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Neurotoxiciteit, gekenmerkt door duizeligheid, verwardheid of visuele stoornissen, is gemeld na parenterale toediening van colistimethaatnatrium. Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze geen voertuig mogen besturen of machines bedienen als deze effecten optreden.

## Gerenvooide versie

KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 24 december 2019  
Bladzijde : 7

### 4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende bijwerkingen na verneveling van colistimethaatnatrium zijn hoesten en bronchospasme (gekenmerkt door een beklemd gevoel in de borst dat kan worden gedetecteerd met een daling van FEV1) bij ongeveer 10% van de patiënten (zie ook rubriek 4.4).

De kans op bijwerkingen kan verband houden met de leeftijd, nierfunctie en toestand van de patiënt.

Bijwerkingen worden hieronder in tabelvorm weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd:

**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).

Orgaansysteem	Frequentie	Gemelde bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoelighedsreacties, zoals huiduitslag
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Hoesten, beklemd gevoel in de borst, bronchoconstrictie of bronchospasme
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Zere keel en zere mond.

Als overgevoelighedsreacties optreden, zoals huiduitslag, moet behandeling met colistimethaatnatrium worden gestaakt.

Gevallen van zere keel of zere mond kunnen het gevolg zijn van overgevoeligheid of superinfectie met *Candida* species.

#### 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](http://www.lareb.nl)).

### 4.9 Overdosering

Symptomen:

Overdosering kan leiden tot apneu, spierzwakte, vertigo, tijdelijke paresthesie van het gelaat, slepende spraak, vasomotorische instabiliteit, visuele stoornissen, verwardheid, psychose en nierinsufficiëntie.

Behandeling:

Er is geen antidotum beschikbaar. Behandeling van overdosering vindt plaats met een ondersteunende behandeling en maatregelen die bedoeld zijn om de klaring van colistimethaatnatrium te verhogen, zoals de inductie van osmotische diurese met mannitol of langdurige hemodialyse.

## Gerenvooidere versie

KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 december 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 8

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antibacteriële middelen, polymyxines, ATC-code: J01X B01.

#### Werkingsmechanisme

Colistimethaatnatrium (ook bekend als colistine) is een cyclisch antibioticum van het type polypeptide. Het is afkomstig van *Paenibacillus polymyxa* var. *colistinus* en behoort tot de polymyxinegroep. De polymyxineantibiotica zijn kationische, oppervlakteactieve middelen. De werking ervan geschiedt door binding aan en verandering van de permeabiliteit van het bacteriële celmembraan, wat leidt tot de dood van de bacteriële cel. Polymyxines zijn bactericide tegen gramnegatieve bacteriën die een hydrofoob buitenste membraan hebben.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Van polymyxines is gemeld dat ze een concentratieafhankelijk bactericide effect hebben op vatbare bacteriën.

#### Epidemiologische cut-offwaarden

De epidemiologische cut-offwaarde voor colistine voor *Pseudomonas aeruginosa*, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen de wildtypepopulatie en isolaten met verworven resistentiekenmerken, is 4 mg/l (EUCAST-database 2013).

#### Resistentiemechanismen

Resistentie ontwikkelt zich als gevolg van modificaties van lipopolysacharide (LPS) of andere delen in het bacteriële celmembraan.

#### Kruisresistentie

Er is geen bekende co-resistentie van colistine met andere klassen van antibiotica.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

#### Absorptie

Gastro-intestinale absorptie is verwaarloosbaar en dus is het onwaarschijnlijk dat het doorslikken van colistimethaatnatrium, dat zich op de nasofarynx afzet, een bijkomend effect heeft op de systemische blootstelling.

Absorptie na toediening in de longen wordt beïnvloed door het vernevelsysteem, de grootte van de aerosoldruppel en de ziektestatus van de longen.

#### **Farmacokinetiek**



## Gerenvooidere versie

**KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 24 december 2019**

**1.3.1 : Productinformatie**

**Bladzijde : 9**

Een onderzoek bij gezonde vrijwilligers die colistimethaatnatrium inhaleerden, toonde aan dat de  $C_{max}$  van polymyxine E1 (de actieve groep) varieerde tussen 40,0 en 69,9 ng/ml en dat de AUC varieerde tussen 350 en 668 ng/ml/uur, afhankelijk van de vernevelaar en het vulvolume alsook de concentratie, waarbij de dosis varieerde van 0,3 miljoen IE tot 2 miljoen IE. De halfwaardetijd bedroeg ongeveer 5,2 uur. De absolute biologische beschikbaarheid werd berekend en varieerde tussen 5% en 18%, afhankelijk van de vernevelaar. De AUC na een intraveneuze dosis van 0,5 miljoen IE bedroeg 3.352 ng/ml/uur en de  $C_{max}$  1.232 ng/ml.

### Biotransformatie

Colistimethaatnatrium ondergaat conversie tot zijn base *in vivo*.

### Eliminatie

Er is geen informatie over de eliminatie van colistimethaatnatrium na verneveling.

Na i.v. toediening vindt de uitscheiding hoofdzakelijk via de nieren plaats, waarbij 62% van een parenterale dosis in de urine wordt herwonnen binnen 8 uur en ongeveer 80% binnen 24 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoek is ontoereikend op het gebied van effecten op de reproductie. Er waren geen opmerkelijke effecten op de vruchtbaarheid of algemene reproductieprestatie bij mannetjes- of vrouwtjesratten of bij mannetjes- of vrouwtjesmuizen.

Onderzoek naar reproductietoxiciteit bij ratten en muizen duidt 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 zo groot als de maximale dagelijkse dosis voor de mens. Bovendien trad verhoogde resorptie op bij 9,3 mg/kg.

Gegevens over potentiële genotoxiciteit zijn beperkt en gegevens over carcinogeniciteit voor colistimethaatnatrium ontbreken. 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, wat ook werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

## Gerenvooidere versie

KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 24 december 2019

1.3.1 : Productinformatie

Bladzijde : 10

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

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Gereconstitueerde/verdunde 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 verneveling, 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  $\geq 80.000$  IE / ml.

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de methode van openen/reconstitutie/verdunding het risico van microbiële besmetting uitsluit.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de in-use bewaartijden en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren.

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

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons (Type 1) van 10 ml met rubberen stop met aluminium, rode *flip-off* dop

Kleurloze glazen injectieflacons (Type 1) van 10 ml met rubberen stop met aluminium, lila *flip-off* dop

- 1 injectieflacon
- 2 injectieflacons
- 10 injectieflacons
- 14 injectieflacons
- 28 injectieflacons
- 56 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Reconstitueer de inhoud van de injectieflacon met water voor injecties of met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing.

## **Gerenvooide versie**

**KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**  
**1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 december 2019**  
**Bladzijde : 11**

Het volume van reconstitutie moet overeenkomen met de gebruiksinstructies van de vernevelaar, dit is normaal niet meer dan 4 ml.

Schud voorzichtig tijdens reconstitutie om schuimen te voorkomen.

Alleen voor eenmalig gebruik en eventueel overgebleven oplossing moet worden weggegooid.

De conventionele vernevelaars produceren een continue aerosolstroom. Dit betekent dat het mogelijk is dat een deel van verneveld colistimethaatnatrium vrijkomt in de omgeving wanneer men uitademt. Daarom moet het worden toegediend in een goed verluchte ruimte als een conventionele vernevelaar wordt gebruikt. Het gebruik van speciale filters/klepsets kan voorkomen dat het geïnhaleerde geneesmiddel in de omgevingslucht terechtkomt wanneer men uitademt.

De vernevelaar moet na elk gebruik worden gereinigd en gedesinfecteerd volgens de instructies van de fabrikant.

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

Teva Nederland BV  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

Kolneb, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor verneveloplossing: RVG 111197  
Kolneb, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor verneveloplossing: RVG 111198

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2013  
Datum van laatste verlenging: 25 oktober 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 4.6, 4.7, 6.3, 6.5, 6.6 en 9: 22 maart 2019

**Gerenvoieerde versie**

**KOLNEB, 1 miljoen IE  
KOLNEB, 2 miljoen IE  
poeder voor verneveloplossing**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie**

**Datum : 24 december 2019  
Bladzijde : 12**

1219.4v.AV