

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kolject, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE) poeder voor oplossing voor infusie  
Kolject, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE) poeder voor oplossing voor infusie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke injectieflacon bevat 1 miljoen internationale eenheden (MIE) colistimethaatnatrium.  
Elke injectieflacon bevat 2 miljoen internationale eenheden (MIE) colistimethaatnatrium.

Hulpstof met bekend effect.

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

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder voor oplossing voor infusie.  
Steriel wit poeder.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Kolject 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. Aan het einde van deze rubriek is een omzettingstabel ingevoegd voor omzetting van 'colistimethaatnatrium in IE' naar 'mg colistimethaatnatrium' 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):

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 2**

*Volwassenen en adolescenten*

Onderhoudsdosis 9 MIE/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.

*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.

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Dagdosis</b>
< 50 - 30	5.5 - 7.5 miljoen IE
<30 - 10	4.5 - 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 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 behandelingsschema's kunnen overwogen worden.

*Hemodialyse (HD)*

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.

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 3**

*Verminderde leverfunctie*

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.

*Pediatische patiënten*

De gegevens die het doseringsschema bij pediatische 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.

*Kinderen > 40 kg*

Er 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.

*Intraventriculaire toediening*

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

125.000 IE/dag

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven voor de intraventriculaire toedieningsweg bij kinderen.

*Intrathecale toediening*

Intrathecaal toegediende doses mogen niet hoger zijn dan de doses die worden aanbevolen voor intraventriculaire toediening (niet hoger dan 125.000 IE/dag)

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven voor de intrathecale toedieningsweg bij kinderen.

Wijze van toediening

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

Patiënten die een totaal implanteerbare veneuze toegangspoort (TIVAD) geïmplanteerd kregen, kunnen een injectie verdragen tot 2 miljoen IE in 10 ml over een periode van ten minste 5 minuten.

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 4**

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 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)**

<b>Sterkte</b>		<b>≈ massa CMS (mg)*</b>
<b>IE</b>	<b>≈ mg CBA</b>	
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**

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

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 5**

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 pediatrische patiënten). Colistimethaatnatrium mag enkel gebruikt worden wanneer andere, vaker voorgeschreven antibiotica, niet doeltreffend of geschikt zijn.

Bij alle patiënten moet de nierfunctie worden gecontroleerd bij het begin van de behandeling en op regelmatige tijdstippen tijdens de behandeling. De dosis colistimethaatnatrium moet worden aangepast op basis van de creatinineklaring (zie rubriek 4.2). Patiënten met hypovolemie of patiënten die andere mogelijk nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen, hebben een verhoogd risico op nefrotoxiciteit veroorzaakt door colistine (zie rubriek 4.5 en 4.8).

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 colistimethaatnatrium.

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. Bij premature en pasgeboren kinderen is voorzichtigheid geboden omdat bij deze populatie de nierfunctie nog onvoldoende is ontwikkeld. 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 (zie rubriek 4.7). 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.

**KOLJECT, 1 miljoen IE**  
**KOLJECT, 2 miljoen IE**  
**poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 6**

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 toediening in het CNS was aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

#### **Kolject bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen in wezen 'natriumvrij'.

#### **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 Kolject 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.

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 7**

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).

Gelijktijdig gebruik van colistimethaatnatrium met andere potentieel neurotoxische en/of nefrotoxische geneesmiddelen dient alleen met de grootst mogelijke voorzichtigheid te geschieden.

Dat zijn de aminoglycosideantibiotica, zoals gentamicine, amikacine, netilmicine en tobramycine, evenals cefalosporinen en niet-depolariserende spierrelaxantia.

#### **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**

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 placentabarière passeert en dat er mogelijk een risico van 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. 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. Tijdens parenterale behandeling met colistimethaatnatrium kan neurotoxiciteit optreden met de kans op duizeligheid, verwarring of visuele stoornis. Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat ze geen voertuig mogen besturen of machines bedienen als deze effecten optreden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 8**

De vaakst gemelde bijwerking is afgenomen nierfunctie, en in meer zeldzame gevallen renaal falen, gewoonlijk na gebruik van hogere doses dan die worden aanbevolen bij patiënten met een normale nierfunctie, of wanneer de dosering bij patiënten met een nierfunctiestoornis niet kan worden verlaagd of wanneer het tegelijkertijd met andere nefrotoxische antibiotica wordt gebruikt. Het effect is gewoonlijk reversibel wanneer de therapie wordt stopgezet, maar in zeldzame gevallen kan een interventie (niervervangende therapie) noodzakelijk zijn.

Van hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium, die gepaard kunnen gaan met overdosering of de onmogelijkheid om de dosering te kunnen verlagen bij patiënten met een nierfunctiestoornis, is gemeld dat ze leiden tot neurotoxische effecten, zoals paresthesie van gelaat, spierzwakte, vertigo, slepende spraak, vasomotorische instabiliteit, visuele stoornissen, verwarring, psychose en apneu. 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.

Van overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag en angio-oedeem, is bekend dat ze voorkomen. Wanneer dergelijke reacties optreden, moet de behandeling met colistimethaat worden stopgezet.

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.**

<b>Orgaansysteem klasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Gemelde bijwerking</b>
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties, zoals huiduitslag en angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Niet bekend	Pseudo-Barttersyndroom (zie rubriek 4.4)
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Neurotoxiciteit, zoals paresthesie van gelaat, mond paresthesie en periorale paresthesie, hoofdpijn en spierzwakte
	Niet bekend	Duizeligheid Ataxie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Zeer vaak	Pruritus
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer vaak	Nierfunctie verminderd, wat zich uit in de vorm van bloed creatinine verhoogd en/of bloed ureum verhoogd en/of creatinineklaring, renaal



**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 9**

		verlaagd
	Zelden	Renaal falen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Niet bekend	Injectieplaatsreactie

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen:

Overdosering kan resulteren in neuromusculaire blokkade die kan leiden tot spierzwakte, apneu en mogelijk ademstilstand. Vertigo, tijdelijke paresthesie van gelaat, slepende spraak, vasomotorische instabiliteit, visuele stoornissen, verwarring en psychose zijn gemeld.

Overdosering kan ook leiden tot acuut nierfalen, wat wordt gekenmerkt door verminderde urineproductie en verhoogde serumconcentraties van bloedureumstikstof en creatinine.

### Behandeling:

Er is geen specifiek antidotum; de behandeling dient te bestaan uit een ondersteunende behandeling en maatregelen om de eliminatiesnelheid van colistimethaatsnatrium te verhogen, bijvoorbeeld diurese met mannitol of langdurige hemodialyse.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

ATC-code: JO1X B01.

### 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

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 10**

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)

Van polymyxinen is gemeld dat ze een concentratie-afhankelijk bactericide effect hebben op gevoelige bacteriën. Men is van mening dat er een correlatie bestaat tussen de fAUC/MIC en de klinische werkzaamheid.

<b>EUCAST-breekpunten</b>	Gevoelig (S)	Resistent (R) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i> <sup>1</sup>	S≤2 mg/ml	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriën</i> <sup>1</sup>	S≤2 mg/ml	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp</i> <sup>1</sup>	S≤2 mg/ml	R>2 mg/L

\* Breekpunten zijn van toepassing op een dosering van 2-3 miljoen IE x 3. Een oplaaddosis (9 miljoen IE) kan noodzakelijk zijn.

<sup>1</sup>Colistin MIC-bepaling moet worden uitgevoerd met microdilutie van bouillon. Kwaliteitscontrole moet worden uitgevoerd met zowel een gevoelige kwaliteitscontrolestam (*E. coli* ATCC 25922 of *P. aeruginosa* ATCC 27853) als een colistineresistente *E. coli* NCTC 13486 (*mrc-1*-positief).

**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.

**Algemeen gevoelige soorten**

*Acinetobacter baumannii*  
*Haemophilus influenzae*  
*Klebsiella spp*  
*Pseudomonas aeruginosa*

**Soorten waarvoor verworven resistentie een probleem kan opleveren**

*Achromobacter xylosoxidans* (voorheen *Alcaligenes xylosoxidans*)*Stenotrophomonas maltophilia*

**Inherent resistente organismen**

*Burkholderia cepacia* en verwante species.  
*Proteus spp*  
*Providencia spp*  
*Serratia spp*

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 11**

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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 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**

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 12**

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.

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 werden geen effecten waargenomen op de vruchtbaarheid bij muizen en ratten bij intraveneuze doses tot 25 mg/kg/dag.

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 onvereenigbaarheid**

Gemengde infusies met colistimethaatnatrium moeten worden vermeden.

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

### **6.3 Houdbaarheid**

3 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 of 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.

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 13**

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.

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 intraventriculaire toediening moet het gereconstitueerde product onmiddellijk worden gebruikt.

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

Bewaren beneden 25°C.

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

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

Kolject, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE)  
kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml (Type I) met een rode *flip-off* dop (rubberen stop met aluminium afdichting).

Kolject, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE)  
kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml (Type I) met een lila *flip-off* dop (rubberen stop met aluminium afdichting).

- 1 injectieflacon
- 10 injectieflacons
- 30 injectieflacons
- 60 injectieflacons
- 100 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

De normale dosis van 2 miljoen IE voor volwassenen moet worden opgelost in 10-50 ml natriumchloride 9 mg/ml (0.9%) oplossing voor infusie zodat een heldere oplossing wordt gevormd. De oplossing is uitsluitend voor eenmalig gebruik en resterende oplossing moet worden weggegooid. Na de verdunding moet de oplossing visueel worden geïnspecteerd. Alleen heldere oplossingen zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

**KOLJECT, 1 miljoen IE  
KOLJECT, 2 miljoen IE  
poeder voor oplossing voor infusie**

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

**Datum : 7 april 2023**  
**Bladzijde : 14**

Wanneer de intrathecale en intraventriculaire toediening wordt gebruikt, mag het volume dat toegediend wordt de 1 ml niet overschrijden (gereconstitueerde concentratie 125.000 IE/ml)

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

Teva Nederland B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

Kolject, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE): RVG 111207  
Kolject, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE): RVG 111208

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 december 2013  
Datum van laatste verlenging: 18 oktober 2018

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 mei 2023

0423.4v.EV