

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 miljoen internationale eenheden (IE) colistimethaatnatrium. Elke ampul met oplosmiddel bevat 3 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Elke injectieflacon bevat 2 miljoen internationale eenheden (IE) colistimethaatnatrium. Elke ampul met oplosmiddel bevat 4 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing.
Wit poeder en een doorzichtig, kleurloos oplosmiddel.

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

In eerste instantie is het aanbevolen om colistimethaatnatrium poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing toe te dienen onder toezicht van een arts of verpleegkundige die voldoende ervaren is in het gebruik ervan. Daarna kan de patiënt of de verzorger van het kind het product zelf toedienen.

Dosering

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

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Aanbevolen dosisbereik:

Volwassenen, adolescenten en kinderen ≥ 2 jaar

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

Kinderen < 2 jaar

1 miljoen IE, twee keer per dag (max. 2 miljoen IE/dag).

De relevante klinische richtlijnen met betrekking tot behandelingschema, 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.

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		\approx massa CMS (mg) *
IE	\approx 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

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

Wijze van toediening

Voor inhalatie nadat de oplossing is bereid.

Kolneb is voor inhalatie met gebruikmaking van een geschikte vernevelaar nadat de poeder is opgelost in de steriele isotone natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie die de bijgeleverde ampul bevat.

Voor de gebruiksaanwijzing wat betreft het klaarmaken van de verneveloplossing voor gebruik, zie rubriek 6.6.

Colistimethaatnatrium ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing.

Bij patiënten die meerdere respiratoire therapieën ondergaan, moet de inhalatie van Kolneb worden uitgevoerd ná een bronchodilatator, ná dornase alfa en ná thoraxfysiotherapie. Indien dornase alfa eerder is geïnhaald, moet de inhalatie van Kolneb op een later tijdstip plaatsvinden.

Indien ook andere behandelingen worden toegepast, dient dit te gebeuren in de volgorde die door de arts wordt aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor colistimethaatnatrium, colistine, andere polymyxines of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myasthenia gravis

Kolneb moet met uiterste voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat neuromusculaire blokkade als gevolg van het geneesmiddel kan optreden.

Bronchospasme

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

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

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.

Hemoptysis

Inhalatie van colistimethaatnatrium kan een hoestreflex uitlokken. Daarom mag colistimethaatnatrium alleen worden gebruikt bij patiënten met actieve hemoptysis na een zorgvuldige afweging van de baten en risico's.

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 risico wordt echter als laag beschouwd vanwege de geringe systemische biologische beschikbaarheid na toediening via inhalatie. 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).

Het risico wordt echter als laag beschouwd vanwege de geringe systemische biologische beschikbaarheid na toediening via inhalatie.

Deze effecten zijn doorgaans reversibel na het stopzetten van de behandeling.

Porfyrie

Colistimethaatnatrium kan verergering van porfyrie veroorzaken. Uiterste voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij patiënten met porfyrie.

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). Na het stopzetten en/of aanpassen van de behandeling kan de werkzaamheid worden hersteld.

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 5

Kinderen

Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van colistimethaatnatrium aan premature en pasgeboren baby's, omdat de nierfunctie in deze leeftijdsgroep nog niet volledig ontwikkeld is. Bovendien is het effect van onvolgroeide nier- en stofwisselingsfuncties op de omzetting van colistimethaatnatrium naar colistine niet bekend.

Hulpstoffen

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij patiënten die ook potentieel nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken (bijv. aminoglycosiden, cefalosporines, ciclosporine), moet behandeling met colistimethaatnatrium met voorzichtigheid worden uitgevoerd, omdat een toegenomen verslechtering van de nierfunctie door dergelijke combinaties niet kan worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Wanneer inhalatie-anesthetica (bijv. ether, halothaan), spierverslappers of curare-achtige middelen (bijv. tubocurarine, succinylcholine) of aminoglycosiden gelijktijdig worden toegediend met parenterale toediening van colistimethaatnatrium, is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van neuromusculaire blokkade. Daarom moet zorgvuldig worden gelet op neurotoxische reacties wanneer colistimethaatnatrium gelijktijdig wordt toegediend met inhalatie-anesthetica, spierverslappers, curare-achtige middelen of aminoglycosiden.

Gelijktijdige behandeling met colistimethaatnatrium en macroliden zoals azitromycine en claritromycine, of fluoroquinolonen zoals norfloxacin en ciprofloxacin, moet met voorzichtigheid worden overwogen bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.4).

Indien dornase alfa eerder is geïnhaleerd, moet de inhalatie van colistimethaatnatrium op een later tijdstip plaatsvinden (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen tot beperkte data over het gebruik van geïnhaleerd colistimethaatnatrium bij zwangere vrouwen. Onderzoeken in dieren toont reproductietoxiciteit aan bij parenterale toediening (zie rubriek 5.3). Uit onderzoek naar intraveneuze doses tijdens de zwangerschap bij de mens blijkt dat colistimethaatnatrium de placenta passeert en er bijgevolg kans is op foetale toxiciteit als het tijdens de zwangerschap wordt toegediend.

Colistimethaatnatrium wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

Borstvoeding

Fysisch-chemische gegevens duiden op uitscheiding van colistimethaatnatrium in de moedermelk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of de borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met colistimethaatnatrium moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Colistimethaatnatrium heeft geen noemenswaardige effecten op de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten of muizen.

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. Dit geldt met name voor het gelijktijdig gebruik met alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De vaakst voorkomende bijwerkingen na verneveling van colistimethaatnatrium zijn hoesten, bronchospasme (gekenmerkt door een beklemd gevoel in de borst dat kan worden gedetecteerd met een daling van FEV1), verhoogde sputumproductie, slijmvliesontsteking en faryngitis 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)**

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		orale candidiasis. Langdurig gebruik kan leiden tot overgroei met resistente bacteriën
Immuunsysteemaandoeningen		overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag, jeuk, angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen		duizeligheid, paresthesie

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	beklemmend gevoel in de borst, bronchoconstrictie of bronchospasme, dyspneu, toegenomen hoesten, verhoogde sputumproductie, slijmvliesontsteking, faryngitis	
Maagdarmsstelselaandoeningen		misselijkheid, branderige tong, slechte smaak
Nier- en urinewegaandoeningen		acuut nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		pijnlijke keel en pijnlijke mond

Als overgevoeligheidsreacties 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).

4.9 Overdosering

De systemische beschikbaarheid van colistimethaatnatrium na inhalatie is gering. Het risico van intoxicatie na inhalatie van colistimethaatnatrium wordt als zeer gering beschouwd. Tot op heden zijn er geen dergelijke waarnemingen gemeld.

Bij onbedoelde orale inname van colistimethaatnatrium zijn toxische effecten onwaarschijnlijk, omdat het nauwelijks geresorbeerd wordt uit het intacte gastro-intestinale kanaal.

Bij parenterale toediening kunnen na overdosering nefrotoxische reacties en neurotoxische reacties optreden. Een uitermate ernstige reactie is neuromusculaire blokkade met ademhalingsstilstand (zie rubriek 4.5). In dergelijke gevallen moeten passende tegenmaatregelen worden genomen.

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.

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

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. Colistimethaat is het methaansulfonzuurderivaat van colistine. De polymyxineantibiotica zijn kationische, oppervlakte-actieve 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.

Breekpunten voor gevoeligheidstesten

De erkende gevoeligheidsgrenzen voor parenterale toediening van colistimethaat kunnen niet worden aangehouden wanneer het middel via inhalatie wordt toegediend. Voorzichtigheid is geboden bij het definiëren van de gevoeligheidsgrenzen “gevoelig” of “resistent” voor de toediening van colistimethaat via inhalatie. Op basis van ervaring uit klinische studies en/of *in vitro*-onderzoeken kunnen de ziekteverwekkers die geassocieerd zijn met longinfecties bij cystische fibrose worden geclassificeerd (zie tabel).

De prevalentie van verworven resistentie van afzonderlijke soorten kan lokaal en in de tijd variëren. Daarom is lokale informatie over de resistentiesituatie wenselijk – vooral voor een adequate behandeling van ernstige infecties. Indien het gebruik van colistimethaat vanwege de lokale prevalentie van resistentie bij bepaalde infecties twijfelachtig lijkt, dient deskundig advies te worden ingewonnen. Bij ernstige infecties of therapiefalen moet een microbiologische diagnose worden nagestreefd, met identificatie van de ziekteverwekker en bepaling van de gevoeligheid voor colistimethaat.

Algemeen gevoelige soorten	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherent resistente organismen	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Burkholderia cepacia</i>

Resistentiemechanismen

Polymyxines zijn kationisch en vertonen een hoge affiniteit voor negatief geladen oppervlakken. De resistentie van bacteriën tegen colistine is gebaseerd op een substitutie van de negatief geladen fosfaatgroepen van het lipopolysaccharide in het buitenmembraan. In deze gevallen worden de fosfaatgroepen vervangen door aminoarabinose of ethanolamine. De natuurlijke resistentie van *Proteus*

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

mirabilis en *Burkholderia cepacia* is bijvoorbeeld gebaseerd op dit mechanisme.

Kruisresistentie

Er is volledige kruisresistentie tussen colistine en polymyxine B. Er is echter 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.

De maximaal gemeten serumconcentraties na inhalatie van 2 miljoen IE colistimethaatnatrium liggen nu toe tussen "niet meetbaar" en 0,53 mg/l. Gemiddeld liggen de waarden rond de 0,25 mg/l. Wanneer men deze waarden vergelijkt met de serumconcentraties na parenterale toediening van dezelfde dosering, die tussen de 16 en 23 mg/l liggen, kan worden geconcludeerd dat de absorptie zeer gering is. Dit wordt ook ondersteund door de bevinding dat de gemiddelde cumulatieve uitscheiding in de urine na inhalatie van 2 miljoen IE colistimethaatnatrium ongeveer 4% bedraagt.

Distributie

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventioneel onderzoek naar genotoxiciteit.

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

Uit dierstudies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of toxiciteit voor de voortplanting, waarbij gebruik werd gemaakt van routes die systemische blootstelling garanderen, zijn geen bijzondere gevaren gebleken. Er waren geen opmerkelijke effecten op de vruchtbaarheid of de algemene voortplantingsprestaties bij mannelijke of vrouwelijke ratten of muizen. In embryofoetale ontwikkelingsstudies bij muizen werden resorpties en verminderde ossificatie waargenomen, en bij ratten verminderde het foetale gewicht, verminderde ossificatie en bij de hoge dosis van 10 mg colistinebase per dag verminderde de postnatale overleving. Een embryo-foetaal onderzoek bij konijnen meldde geen effecten bij intraveneuze doses tot 80 mg/kg colistimethaatnatrium (32 mg colistinebase/kg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder

Geen

Oplosmiddel

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie (bevat water voor injecties en natriumchloride)

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 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 ≥ 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.

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kolneb 1 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing:
10 ml kleurloze glazen injectieflacons (Type 1) met rubberen stop met aluminium, rode *flip-off* dop. Deze bevat het poeder.

Kleurloze glazen ampul (Type 1) welke 3 ml oplosmiddel bevat.

Kolneb 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing:
10 ml kleurloze glazen injectieflacons (Type 1) met rubberen stop met aluminium, lila *flip-off* dop. Deze bevat het poeder.

Kleurloze glazen ampul (Type 1) welke 4 ml oplosmiddel bevat.

Verpakkingsgrootten:

14 injectieflacons en 14 ampullen

56 injectieflacons en 56 ampullen

Multiverpakking – 8 injectieflacons en 8 ampullen (4 verpakkingen met elk 2 injectieflacons en 2 ampullen).

Multiverpakking – 56 injectieflacons en 56 ampullen (4 verpakkingen met elk 14 injectieflacons en 14 ampullen).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiden van de verneveloplossing

Colistimethaatnatrium is zeer oplosbaar in het reconstitutiemiddel. De aanbevolen techniek om het middel goed op te lossen is het toevoegen van 3 ml steriele isotone natriumchloride oplossing (0,9% w/v) uit de meegeleverde ampul aan de injectieflacon met Kolneb, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor verneveloplossing.

De aanbevolen techniek om het middel goed op te lossen is het toevoegen van 4 ml steriele isotone natriumchloride oplossing (0,9% w/v) uit de meegeleverde ampul aan de injectieflacon met Kolneb, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder voor verneveloplossing.

De glazen injectieflacon met colistimethaatnatrium poeder wordt geopend door het *flip-off* dopje en de rubberen stopper te verwijderen, zie de tekening hieronder.

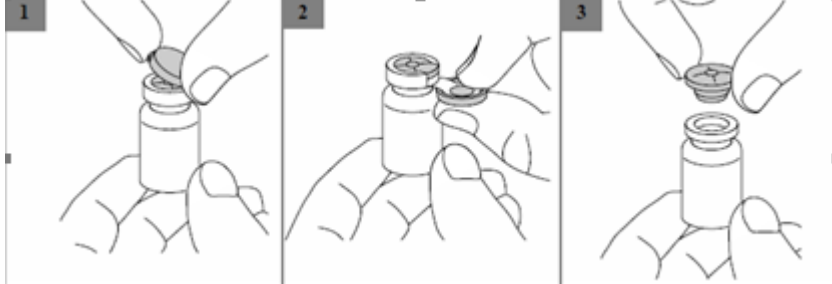
KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 12



De inhoud van de injectieflacon moet worden opgelost met isotone zoutoplossing.

De meegeleverde ampul moet voorzichtig geopend worden door het smalle stuk (nek van de ampul) af te breken. De volledige inhoud van de ampul moet worden toegevoegd aan de injectieflacon (zie tekening hieronder). Daarna rustig schudden om schuimvorming te voorkomen. Vanwege mogelijke schuimvorming moet hevig 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 (zie rubriek 6.3).

Conventionele vernevelaars produceren een continue aërosolstroom, wat betekent dat een deel van het vernevelde colistimethaatnatrium bij het uitademen in het milieu terecht kan komen. Als conventionele vernevelaars worden gebruikt, moet het daarom in goed geventileerde ruimtes worden toegediend. Het gebruik van speciale filters/kleppensets kan voorkomen dat het geïnhaleerde geneesmiddel bij het uitademen in de omgevingslucht terechtkomt.

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.
- 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.

De kenmerken van afgifte van het geneesmiddel op basis van *in vitro* onderzoeken met verschillende

KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 13

vernevelsystemen worden hieronder gegeven:

Gemeten met Kolneb 1 miljoen IE, gereconstitueerd met 3 ml 0,9% natriumchlorideoplossing			
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

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

Gemeten met Kolneb 2 miljoen IE, gereconstitueerd met 4 ml 0,9% natriumchlorideoplossing.			
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

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

Kolneb, 1 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing:
 RVG 130370

Kolneb, 2 miljoen Internationale Eenheden (IE), poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing:
 RVG 130372

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

**KOLNEB, 1 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
KOLNEB, 2 MILJOEN INTERNATIONALE EENHEDEN (IE)
poeder en oplosmiddel voor verneveloplossing**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 3 juni 2025

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juli 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.7 t/m 5.2 en 6.6: 28 mei 2025

0625.7v.LD