

## Gerenvooidere versie

### Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 1**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 Flacon Colistin bevat 1.000.000 IE (= 1 MIE) colistimethaatnatrium (=80 mg), overeenkomend met 33,3 mg colistine.

Hulpstoffen: 1 ampul oplosmiddel bevat 27 mg natriumchloride (equivalent met 0,46 mmol Na<sup>+</sup>) in 3 ml water.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel.

Poeder: wit tot bijna wit poeder.

Oplosmiddel: heldere kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Colistin is geïndiceerd voor de behandeling van chronische longinfectie veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij volwassenen en kinderen met cystische fibrose (zie rubriek 5.1).

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

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

#### Dosering

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

Aanbevolen dosisbereik:

## Gerenvoieerde versie

### Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 2**

#### *Toediening via inhalatie*

*Volwassenen, adolescenten en kinderen  $\geq 2$  jaar*  
1-2 MIE, twee tot drie keer per dag (max. 6 MIE/dag)

*Kinderen  $< 2$  jaar*  
0,5-1 MIE, twee keer per dag (max. 2 MIE/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.

#### Wijze van toediening

Voor inhalatie.

De Colistin-oplossing dient vóór de inhalatie vers bereid te worden door het oplosmiddel langzaam in de flacon te spuiten, waarna de flacon licht wordt gezwenkt. Hard schudden dient vermeden te worden om overmatige schuimvorming te voorkomen. De oplossing is voor eenmalig gebruik en enig restant dient te worden weggegooid.

De Colistin-oplossing kan worden toegediend door verneveling met behulp van een geschikte jetvernevelaar of mesh-vernevelaar, beiden met expiratiefilter. Geschikte jet-vernevelaars zijn b.v. de herbruikbare handvernevelaars Pari LC Plus en Pari LC Star, die met een geschikte compressor gebruikt worden. Met 'geschikte compressor' wordt een compressor bedoeld die, wanneer hij aan de vernevelaar is bevestigd, een flow rate heeft van 4-6 l/min en/of een tegendruk van 110-217 kPa. Een geschikte mesh-vernevelaar is de Pari eFlow rapid, waarbij geen aparte compressor gebruikt wordt en de verneveltijd met meer dan de helft wordt verkort. De gebruiksinstructies van de fabrikant voor onderhoud en gebruik van de vernevelaar en de compressor moeten worden opgevolgd.

Colistin dient te worden geïnhaleerd in zittende positie terwijl normaal wordt geademd via het mondstuk

## Gerenvoieerde versie

### Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 3**

van de vernevelaar. Een neusklem kan de patiënt helpen bij het door de mond ademen.

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 en polymyxine B.
- Myasthenia gravis. Reden hiervoor is dat colistimethaatnatrium de hoeveelheid acetylcholine mogelijk verminderd die wordt afgegeven uit de presynaptische neuromusculaire overgang.
- Premature kinderen en neonaten

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

## Gerenvoeeerde versie

### Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 4**

Zoals met andere antibiotica kunnen ongevoelige pathogenen ontstaan tijdens Colistin behandeling. In dergelijke gevallen dient een geschikte behandeling te worden gestart.

Na onderbreking van de Colistin behandeling dient de gevoeligheid te worden getest totdat de gevoeligheid van *Pseudomonas aeruginosa* hersteld is.

Voor de behandeling van acute exacerbatie van chronische infecties met *Pseudomonas aeruginosa* is Colistin inhalatie alleen niet voldoende.

Verneveling van geneesmiddelen zoals colistimethaatnatrium kan acute bronchoconstrictie veroorzaken in gevoelige patiënten. Het is aan te raden de eerste dosis onder medisch toezicht toe te dienen. Voorafgaande toediening van een bronchodilatator wordt aanbevolen en dient standaard plaats te vinden als een bronchodilatator deel uitmaakt van het huidige behandelingsregime van de patiënt. Voor en na toediening dient de FEV<sub>1</sub> te worden bepaald. Als er aanwijzingen zijn van door colistimethaatnatrium geïnduceerde bronchiale hyperreactiviteit bij een patiënt die voorafgaand aan de behandeling geen bronchodilatator kreeg toegediend, moet het onderzoek op een ander tijdstip met een bronchodilatator worden herhaald. Blijvende bronchiale hyperreactiviteit ondanks gebruik van een bronchodilatator kan duiden op een allergische reactie en in dat geval moet het gebruik van Colistin worden gestaakt. Eventuele bronchospasmen moeten worden behandeld zoals medisch geïndiceerd.

Bij langdurig gebruik kan na verloop van tijd bronchiale hyperreactiviteit in reactie op colistimethaatnatrium ontstaan en daarom wordt aanbevolen bij controlebezoeken aan de kliniek de FEV<sub>1</sub> voor en na behandeling te meten.

Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag kunnen zich voordoen. In het geval dat dergelijke reacties optreden, moet de behandeling met colistimethaatnatrium worden gestaakt.

Colistin inhalatie kan een hoestreflex opwekken. Daarom mag Colistin alleen na een zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen worden toegediend aan patiënten met actieve haemoptysis.

De behandeling met Colistin dient met voorzichtigheid plaats te vinden bij patiënten die gelijktijdig potentieel nefrotoxische of neurotoxische geneesmiddelen gebruiken (Zie rubriek 4.5). In zeldzame gevallen kan nefrotoxiciteit of neurotoxiciteit optreden, met name na i.v. of i.m. gebruik als de aanbevolen dosis wordt overschreden (zie ook rubriek 4.5 en 4.8).

De farmacokinetiek van colistimethaatnatrium na inhalatietherapie in patiënten met nierfunctiestoornissen is onbekend. Het is met name niet bekend of colistimethaatnatrium accumuleert na inhalatie in patiënten met nierfunctiestoornissen. Het risico wordt echter klein geacht vanwege de lage systemische biologische beschikbaarheid na inhalatie. Wanneer Colistin bij patiënten met verminderde nierfunctie gebruikt wordt, dient zorgvuldig op neurologische bijwerkingen gelet te worden en dient de nierfunctie regelmatig gecontroleerd te worden.

## Gerenvooide versie

**Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE**

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 5**

Colistin kan porfyrie verslechteren. Daarom is voorzichtigheid geboden bij Colistin behandeling in patiënten met porfyrie.

### **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 Colistin krijgen toegediend, aangezien het effect van deze middelen kan worden verlengd. Toediening van geïnhaleerde narcotica, spierverslappers, curare-achtige middelen en aminoglycosiden in combinatie met Colistin verhoogt het risico van een neuromusculaire blokkade.

Gelijktijdig gebruik van colistimethaatnatrium met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen (bijv. aminoglycosiden, cephalosporinen, ciclosporine, furosemide, ethacrynezuur), waaronder middelen die i.v. of i.m. worden toegediend, dient alleen met de grootst mogelijke voorzichtigheid te geschieden, omdat nierfunctiestoornissen bij dergelijke combinaties een grotere kans van waarschijnlijkheid hebben.

Colistimethaatnatrium dient niet verdund of vermengd te worden met andere geneesmiddelen, aangezien dit kan leiden tot fysisch-chemische en/of functionele veranderingen in colistimethaatnatrium of het andere geneesmiddel. Hierdoor dient tussen de inhalatie van Dornase alfa en Colistin een interval te zijn.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Colistimethaat passeert de placenta. Over het gebruik van colistimethaat in de zwangerschap bij de mens bestaan geen gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is bij hoge doseringen reproductietoxiciteit geconstateerd (zie rubriek 5.3). Gezien de ontbrekende ervaring en de toxiciteit van het middel dient Colistin niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er een dwingende indicatie is.

#### Borstvoeding

Colistimethaat wordt in lage hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Ook lage hoeveelheden kunnen echter mogelijk de darmflora van het kind beschadigen. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Colistin wordt afgeraden omdat er onvoldoende gegevens zijn over de veiligheid voor de zuigeling.

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

Colistin kan het reactievermogen dusdanig beïnvloeden, b.v. door duizeligheid (zie rubriek 4.8), dat de patiënt geen voertuig mag besturen of machines bedienen. Dit geldt met name voor het gelijktijdig gebruik met alcohol.

## Gerenvooide versie

Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016  
Bladzijde : 6

### 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen na verneveling van colistimethaatsnatrium zijn bronchospasme (gekenmerkt door een benauwd gevoel op de borst dat kan worden aangetoond door een afname in de FEV1) dyspnoe, toegenomen hoesten en sputumproductie en mucositis (meer dan 10% van de patiënten).

De frequenties zijn 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

De volgende bijwerkingen kunnen optreden na verneveling:

#### Infecties en parasitaire aandoeningen:

Niet bekend: Orale candidiasis\* (zie rubriek 4.4).

#### Immuunsysteemaandoeningen:

Niet bekend: Overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag (zie rubriek 4.4), jeuk, angioneurotisch oedeem

#### Zenuwstelselaandoeningen:

Niet bekend: Duizeligheid, paresthesie\*\*.

#### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer vaak: Bronchospasmen, dyspnoe, toegenomen hoesten, verhoogde sputumproductie, mucositis.

Vaak: Faryngitis

Niet bekend: Pijnlijke keel of mond\*

#### Maagdarmsstelselaandoeningen:

Niet bekend: Misselijkheid, branderige tong, slechte smaak.

#### Nier- en urinewegaandoeningen:

Niet bekend: Acuut nierfalen, nierfunctie verminderd\*\*\*.

#### Onderzoeken:

Zeer vaak: FEV<sub>1</sub> verlaagd

## Gerenvoieerde versie

**Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE**

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 7**

\* Gevallen van een pijnlijke keel of mond zijn gemeld. Dit kan het gevolg zijn van overgevoeligheid of van superinfectie met *Candida sp.*

\*\* Het is bekend dat hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium, die kunnen samenhangen met gebruik van hogere dan aanbevolen i.v. of i.m. doses bij patiënten met een normale nierfunctie of als wordt nagelaten de i.v. of i.m. dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis te verlagen, kunnen leiden tot neurotoxiciteit.

\*\*\* Vermindering van de nierfunctie is gemeld, doorgaans na gebruik van hogere dan aanbevolen i.v. of i.m. doses bij patiënten met normale nierfunctie, als wordt nagelaten de i.v. of i.m. dosering bij patiënten met nierfunctiestoornis te verlagen of bij gelijktijdig gebruik met andere nefrotoxische antibiotica. Het effect is doorgaans reversibel bij staken van de behandeling.

Gelijktijdig gebruik met ofwel curariforme stoffen ofwel antibiotica met vergelijkbare neurotoxische effecten kan eveneens tot neurotoxiciteit leiden. Dosisvermindering van colistimethaatnatrium kan de symptomen verminderen.

### 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

De systemische beschikbaarheid van colistimethaatnatrium na inhalatietherapie is gering. Het risico van intoxicatie na inhalatietherapie van colistimethaatnatrium wordt als zeer gering beschouwd.

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

Bij parenterale toediening kunnen na overdosering nefrotoxische reacties (zoals albuminurie, haematurie, cilindervorming, verhoogd ureum en serum creatinine, verminderde glomerulaire filtratie tot de mate van acuut nierfalen) en neurotoxische reacties (zoals tintelend gevoel in de mond, onduidelijke spraak, stoornissen bij het lopen) optreden. Een uitermate ernstige reactie is neuromusculaire blokkade met ademhalingsstilstand. Het risico van neuromusculaire blokkade is verhoogd bij gelijktijdig gebruik met inhalatiernarcotica, spierrelaxantia and curare-achtige geneesmiddelen (b.v. tubocurarine, succinylcholine)

Er bestaat geen antidotum. In geval van een intraveneuze overdosering dient onmiddellijk gestopt te

## Gerenvoieerde versie

### Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 8**

worden met Colistin en eventuele andere nefrotoxische of neurotoxische geneesmiddelen. Excretie van Colistin kan versneld worden door osmotische diurese met mannitol. Door middel van peritoneale dialyse of hemodialyse worden alleen kleine hoeveelheden van Colistin verwijderd. Daarom dient hemodialyse en peritoneale dialyse alleen te worden toegepast indien er tegelijkertijd nierfalen bestaat of ontstaat.

In geval van neuromusculaire blokkade of ademstilstand is kunstmatige beademing noodzakelijk.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige antibiotica, polymyxinen.  
ATC-code: J01XB01

#### *Algemene eigenschappen*

Colistimethaatnatrium is een polymyxine antibioticum en is afkomstig van *Bacillus polymyxa* var. colistinus. Het is een polypeptide en is werkzaam tegen een aantal aërobe gramnegatieve bacteriën.

De polymyxine antibiotica zijn oppervlakteactieve stoffen. Deze werken door binding aan en verandering van de permeabiliteit van de bacteriële celwand leidend tot bacteriële celdood.

Polymyxinen vertonen een bactericide werking tegen gramnegatieve bacteriën met een hydrofobe buitenmembraan.

#### *Breekpunten*

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

#### *Gevoeligheid*

Onderstaande tabel vermeldt de bacteriesoorten die als gevoelig voor colistimethaatnatrium worden beschouwd. Bacteriële resistentie kan variëren afhankelijk van de regio en informatie over resistente soorten in een specifiek gebied is wenselijk, met name bij behandeling van ernstige infecties. Alleen bacteriën die waarschijnlijk relevant zijn voor de klinische indicatie, zijn vermeld.

GEVOELIGE BACTERIËN	RESISTENTE BACTERIËN
<i>Acinetobacter</i> sp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> sp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Brucella</i> sp. <i>Burkholderia cepacia</i> en verwante soorten <i>Serratia</i> sp. <i>Proteus mirabilis</i>



## Gerenvooide versie

### Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel, 1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 9**

#### *Resistentie*

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

#### *Kruisresistentie*

Polymyxinen, waaronder colistimethaatnatrium, verschillen wat betreft hun werkingsmechanisme van andere antibiotica. Er zijn aanwijzingen dat gramnegatieve bacteriën die resistent zijn tegen andere antibiotica, gevoelig kunnen zijn voor colistimethaatnatrium. Er bestaat geen kruisresistentie tussen polymyxinen en andere families van antibiotica.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Colistine wordt geleverd als een steriel poeder voor reconstitutie met fysiologisch zout, voor toediening door verneveling. 1 mg colistimethaatnatrium komt ongeveer overeen met 12.500 IE.

#### *Resorptie*

De gastro-intestinale resorptie is verwaarloosbaar; het is dus onwaarschijnlijk dat inslikken van in de nasofarynx neergeslagen colistimethaatnatrium zal bijdragen aan de systemische blootstelling. Resorptie na toediening aan de longen blijkt variabel te zijn en klinisch onderzoek heeft aangetoond dat de resulterende serumconcentraties kunnen variëren van niet aantoonbaar tot zelden hoger dan 280 µg/l (3.500 IE/l) ten opzichte van serumconcentraties van 12-23 mg/l (ongeveer 150.000-287.500 IE/l) na intraveneuze toepassing. Dit wijst op een geringe systemische beschikbaarheid van maximaal 2%. Resorptie na toediening aan de longen wordt beïnvloed door het vernevelsysteem, de aërosoldruppelgrootte en de ziekte-toestand van de longen. Uit onderzoek bij patiënten met cystic fibrosis bleek dat colistimethaatnatrium na inhalatie van 1 MIE tweemaal daags gedurende 3 maanden niet in de urine aantoonbaar was. Dit ondanks het feit dat bekend is dat de excretie primair via de urine plaatsvindt. In sputum werden 1 resp. 4 uur na beëindiging van de inhalatie van 1 MIE colistimethaatnatrium concentraties van 183,6 mg/l resp. 22,8 mg/l gevonden. De pulmonale depositie ligt op ongeveer 15% van de toegediende dosis.

#### *Verdeling*

Colistimethaatnatrium vertoont een lage eiwitbinding. Van polymyxine antibiotica is bekend dat deze lange tijd aanwezig blijven in spierweefsel, lever, nier, hart en hersenen.

#### *Farmacokinetiek*

Serumconcentraties en farmacokinetiek bij 5 patiënten die colistimethaatnatrium door middel van inhalatie kregen toegediend

## Gerenvoieerde versie

Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS  
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 22 november 2016  
Bladzijde : 10

Parameter	160 mg (ongeveer 2 MIE) verneveld colistimethaatnatrium
AUC <sub>0-4</sub> (uur/mg/l)	165,9 ± 76,5
C <sub>max</sub> (mg/l)	0,051 ± 0,0244
T <sub>max</sub> (uur)	1,9 ± 1,2
Ka (uur <sup>-1</sup> )	3,0 ± 1,8
t <sub>½</sub> (uur)	10,4 ± 3,6
Cl/F (l/uur/m <sup>2</sup> )	0,27 ± 0,15

In een enkelvoudig onderzoek bij patiënten met CF werd het verdelingsvolume berekend op 0,09 l/kg.

### *Biotransformatie*

Colistimethaatnatrium wordt in vivo omgezet in zijn base. Ongeveer 80% van de parenterale dosis wordt in onveranderde vorm in de urine teruggevonden. Er is geen excretie via de gal.

### *Eliminatie*

Na i.v. toediening verloopt de excretie primair via de nieren, waarbij 40% van een parenterale dosis binnen 8 uur in de urine wordt teruggevonden en ongeveer 80% binnen 24 uur. Dit zal ook gelden voor het geresorbeerde deel van de vernevelde dosis. In een studie bedroeg de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid die via de nieren werd uitgescheiden 1% van de vernevelde dosis. Colistimethaatnatrium dat na verneveling niet geresorbeerd wordt, wordt vermoedelijk primair via opgehoest sputum uitgescheiden.

Na i.v. toediening aan gezonde volwassenen bedraagt de eliminatiehalfwaardetijd ongeveer 1,5 uur. Dit komt overeen met een eliminatiehalfwaardetijd van 3,4 ± 1,4 uur na enkelvoudige i.v. infusie gedurende 30 minuten aan CF-patiënten.

De kinetiek van colistimethaatnatrium blijkt in alle patiëntgroepen gelijk te zijn, mits de nierfunctie normaal is.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij ratten en honden zijn nefrotoxische effecten gevonden en bij ratten gastro-intestinale effecten, bij over het algemeen hoge doseringen. De nefrotoxische effecten zijn gerelateerd aan de voornamelijk renale uitscheiding van het actieve bestanddeel. Deze effecten traden in het algemeen pas op bij systemische colistin-spiegels, die bij therapeutische doseringen en voorgeschreven aërosoltherapie met Colistin niet bereikt worden.

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

## Gerenvoieerde versie

Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 11**

colistimethaat tijdens de dracht kregen toegediend, werden een lager geboortenaantal en bij de jongen vertraagde verbening en gedragseffecten waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties (oplosmiddel)  
Natriumchloride (oplosmiddel)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Colistimethaatsnatrium dient niet verdund of vermengd te worden met andere geneesmiddelen, aangezien dit kan leiden tot fysisch-chemische en/of functionele veranderingen in colistimethaatsnatrium of het andere geneesmiddel.

### 6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon  
3 jaar

#### Na oplossen van het poeder in het oplosmiddel

Hydrolyse van colistimethaat neemt significant toe wanneer het opgelost en verdund wordt tot beneden de kritische micelconcentratie van ongeveer 80,000 IE per mL. Oplossingen met een lagere concentratie dienen onmiddellijk gebruikt te worden.

Voor verneveloplossingen is chemische en fysische stabiliteit van de aangemaakte oplossing in de originele flacon, met een concentratie  $\geq 80.000$  IE/mL, aangetoond voor 24 uur bij 2 tot 8 °C.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel is er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.  
Voor bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aard van de verpakking:  
10 ml glazen flacon met broombutylrubber of chloorbutylrubber stop en glazen ampul.

## Gerenvooide versie

**Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE**

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 12**

Inhoud van de verpakking:

- 1 flacon poeder en 1 ampul oplosmiddel in een doosje
- 10 flacons poeder en 10 ampullen oplosmiddel in 10 doosjes
- 60 flacons poeder en 60 ampullen oplosmiddel in een doosje

Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

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

Los de inhoud van de flacon vóór gebruik op in of water voor injectie ter verkrijging van een hypotonische oplossing, of een 50:50 verhouding van water voor injectie en 0,9% natriumchloride ter verkrijging van een isotonische oplossing, of 0,9% natriumchloride ter verkrijging van een hypertoonische oplossing.

Volg voor het benodigde volume voor oplossing de gebruiksaanwijzing van de vernevelaar; dit is normaliter niet meer dan 4 mL.

Tijdens bereiding voorzichtig zwenken om schuimvorming te voorkomen.

Voor eenmalig gebruik. Gooi na gebruik ongebruikt restant onmiddellijk weg.

Zie verder rubriek 4.2.

## **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**

RVG 29664

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 2005

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24 februari 2016

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 december 2016

**Gerenvoieerde versie**

**Colistin, poeder voor verneveloplossing, met oplosmiddel,  
1.000.000 IE**

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

**Datum : 22 november 2016**  
**Bladzijde : 13**

1116.1v.EV