

### **Bijlage III**

**Wijzigingen in de relevante rubrieken van de samenvatting van de  
productkenmerken en bijsluiters**

## **Door het CHMP goedgekeurde wijzigingen in de productinformatie van producten voor injectie of infusie die colistimethaatnatrium (CMS) bevatten**

### **Samenvatting van de productkenmerken**

#### **Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties**

*Nota: De bewoording in deze rubriek dient vervangen te worden door de volgende bewoording:*

[Productnaam] 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.

#### **Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening**

*Nota: De bewoording in deze rubriek dient vervangen te worden door de volgende bewoording:*

Bij het bepalen van de toe te dienen dosis en de behandelingsduur moet rekening worden gehouden met de ernst van de infectie en de klinische respons. De therapeutische richtlijnen moeten worden gevolgd.

De dosis wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE) colistimethaatnatrium (CMS). Aan het einde van deze rubriek is een omzettingstabel ingevoegd voor omzetting van 'CMS in IE' naar 'mg CMS' en naar 'mg colistine base activity (CBA)'.

#### **Dosering**

Het volgende doseringsadvies wordt gegeven op basis van beperkte gegevens betreffende de populatiefarmacokinetiek bij ernstig zieke patiënten (zie rubriek 4.4):

##### *Volwassenen en adolescenten*

Onderhoudsdosis 9 MIE/dag in 2-3 verdeelde doses

Bij ernstig zieke patiënten dient een oplaaddosis van 9 MIE te worden toegediend. Het meest geschikte tijdsinterval tot de eerste onderhoudsdosis is niet vastgesteld.

Modellen geven aan dat in sommige gevallen oplaad- en onderhoudsdoses tot 12 MIE noodzakelijk kunnen zijn bij patiënten met een goede nierfunctie. De klinische ervaring met zulke doseringen is echter uiterst beperkt en de veiligheid ervan is niet vastgesteld.

De oplaaddosis geldt voor patiënten met een normale en een verminderde nierfunctie, waaronder patiënten die nierfunctievervangende therapie krijgen.

##### *Verminderde nierfunctie*

Bij een verminderde nierfunctie zijn dosisaanpassingen vereist, maar er zijn slechts zeer beperkte gegevens beschikbaar betreffende de farmacokinetiek voor patiënten met een verminderde nierfunctie.

De volgende dosisaanpassingen worden als richtlijn voorgesteld.

Voor patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min is een verlaging van de dosis aanbevolen:

Tweemaaldaagse dosering is aanbevolen.

<b>Creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Dagdosis</b>
<50-30	5,5-7,5 MIE
<30-10	4,5-5,5 MIE
<10	3,5 MIE

MIE = miljoen IE

#### Hemodialyse en continue hemo(dia)filtratie

Colistine blijkt dialyseerbaar te zijn door middel van conventionele hemodialyse en continue venoveneuze hemo(dia)filtratie (CVVHF, CVVHDF). Er zijn uiterst beperkte gegevens afkomstig van onderzoek naar de populatiefarmacokinetiek bij zeer kleine aantallen patiënten die nierfunctievervangende therapie kregen. Er kan geen duidelijk doseringsadvies worden gegeven. De volgende behandelingsschema's kunnen overwogen worden.

#### Hemodialyse

Dagen zonder hemodialyse: 2,25 MIE/dag (2,2-2,3 MIE/dag).

Dagen met hemodialyse: 3 MIE/dag op dagen met hemodialyse, toe te dienen na de hemodialysesessie.

Tweemaaldaagse dosering is aanbevolen.

#### CVVHF/CVVHDF

Zoals voor patiënten met een normale nierfunctie. Driemaaldaagse dosering is aanbevolen.

#### *Verminderde leverfunctie*

Er zijn geen gegevens over patiënten met een verminderde leverfunctie. Voorzichtigheid is geboden wanneer colistimethaatnatrium bij deze patiënten wordt toegediend.

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten met een normale nierfunctie wordt het niet nodig geacht de dosis aan te passen.

#### *Pediatrische patiënten*

De gegevens die het doseringsschema bij pediatrische patiënten ondersteunen, zijn zeer beperkt. Bij het bepalen van de dosis moet rekening worden gehouden met de mate waarin de nieren ontwikkeld zijn. De dosis moet bepaald worden op basis van het vetvrije lichaamsgewicht.

#### Kinderen $\leq 40$ kg

75.000-150.000 IE/kg/dag verdeeld over 3 doses.

Voor kinderen met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg moet overwogen worden het doseringsadvies voor volwassenen te volgen.

Er zijn meldingen van het gebruik van doses  $>150.000$  IE/kg/dag bij kinderen met cystic fibrose.

Er zijn geen gegevens betreffende het gebruik of de omvang van een oplaaddosis bij ernstig zieke kinderen.

Er is geen doseringsadvies vastgesteld voor kinderen met een verminderde nierfunctie.

**Nota: Het volgende doseringsadvies voor intrathecale en intraventriculaire toediening dient in de SPC te worden ingevoegd aangezien de huidige farmaceutische formulering van alle producten die in deze procedure zijn opgenomen geschikt is voor deze toedieningswegen (op basis van de pH, afwezigheid van conserveringsmiddelen en antioxidanten en het volume voor injectie).**

#### *Intrathecale en intraventriculaire toediening*

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

Intraventriculaire weg

125.000 IE/dag

Intrathecaal toegediende doses mogen niet hoger zijn dan de doses die worden aanbevolen voor intraventriculair gebruik.

Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven voor intrathecale en intraventriculaire toedieningswegen bij kinderen.

#### Wijze van toediening

[Productnaam] wordt intraveneus toegediend als een langzame infusie gedurende 30–60 minuten.

Colistimethaatnatrium ondergaat hydrolyse tot de werkzame stof colistine in een waterige oplossing. Voor bereiding van de dosis, vooral wanneer een combinatie van meerdere injectieflacons noodzakelijk is, moet de reconstitutie van de vereiste dosis plaatsvinden met behulp van strikt aseptische technieken (zie rubriek 6.6).

#### **Tabel voor omzetting van de dosis:**

In de EU mag de dosis colistimethaatnatrium (CMS) uitsluitend voorgeschreven en toegediend worden in Internationale Eenheden (IE). Op het etiket van het product staat het aantal IE per injectieflacon vermeld.

Door de verschillende wijzen waarop de dosissterkte werd uitgedrukt, is er in het verleden verwarring ontstaan en zijn er medicatiefouten gemaakt. In de Verenigde Staten en in andere delen van de wereld wordt de dosis uitgedrukt in 'milligram colistine base activity' (mg CBA).

De volgende omzettingstabel is ter informatie ontwikkeld en de waarden mogen uitsluitend als nominaal en bij benadering worden beschouwd.

**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

#### **Rubriek 4.3 Contra-indicaties**

**Nota: Contra-indicaties met betrekking tot myasthenia gravis moeten, indien aanwezig, verwijderd en vervangen worden door een waarschuwing in rubriek 4.4, zoals hieronder wordt weergegeven.**

#### **Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

***Nota: De bewoording in deze rubriek dient herzien te worden voor alle SPC's van producten voor intraveneuze toediening van colistimethaatnatrium/colistine en de volgende waarschuwingen moeten worden ingevoegd:***

Men dient te overwegen om, waar mogelijk, intraveneus colistimethaatnatrium gelijktijdig toe te dienen met een ander antibacterieel middel, waarbij rekening moet worden gehouden met de resterende gevoeligheid voor het pathogeen/de pathogenen die behandeld worden. Aangezien er meldingen zijn van ontwikkeling van resistentie voor intraveneus colistine, vooral bij gebruik als monotherapie, moet ook gelijktijdige toediening van andere antibacteriële middelen overwogen worden om het ontstaan van resistentie te voorkomen.

Er zijn beperkte klinische gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van intraveneus colistimethaatnatrium. De aanbevolen doseringen voor alle subpopulaties zijn eveneens gebaseerd op beperkte gegevens (klinische gegevens en farmacokinetische/farmacodynamische gegevens). Er zijn in het bijzonder beperkte gegevens over de veiligheid bij het gebruik van hoge doseringen (>6 MIE/dag) en het gebruik van een oplaaddosis, en bij speciale populaties (patiënten met een verminderde nierfunctie en 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). In sommige onderzoeken zijn meldingen geweest van nefrotoxiciteit gerelateerd met een cumulatieve dosis en de behandelingsduur. Het voordeel van een verlengde behandelingsduur moet worden afgewogen tegen het mogelijk verhoogde risico op renale toxiciteit.

Voorzichtigheid is geboden wanneer colistimethaatnatrium wordt toegediend aan zuigelingen <1 jaar, aangezien de nierfunctie nog niet volledig ontwikkeld is in deze leeftijdsgroep. Bovendien is het effect van een onvolledig ontwikkelde nierfunctie en metabole functie op de omzetting van colistimethaatnatrium naar colistine niet bekend.

In geval van een allergische reactie moet de behandeling met colistimethaatnatrium worden stopgezet en moeten gepaste maatregelen worden getroffen.

Er zijn meldingen geweest waarbij hoge serumconcentraties van colistimethaatnatrium, die kunnen optreden bij een overdosering of wanneer de dosis niet verlaagd wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie, tot neurotoxische effecten hebben geleid, zoals paresthesie van het gezicht, spierzwakte, vertigo, onduidelijke spraak, vasomotorische instabiliteit, visusstoornissen, verwardheid, psychose en apneu. Patiënten moeten gecontroleerd worden op periorale paresthesie en paresthesie van de ledematen, wat verschijnselen zijn van overdosering (zie rubriek 4.9).

Van colistimethaatnatrium is bekend dat het de presynaptische afgifte van acetylcholine bij de neuromusculaire overgang vermindert en daarom moet het met uiterste voorzichtigheid en enkel indien strikt noodzakelijk gebruikt worden bij patiënten met myasthenia gravis.

Na intramusculaire toediening van colistimethaatnatrium is ademstilstand gemeld. Een verminderde nierfunctie verhoogt de kans op apneu en neuromusculaire blokkade na toediening van colistimethaatnatrium.

Colistimethaatnatrium dient met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met porfyrie.

Antibiotica-geassocieerde colitis en colitis pseudomembranacea zijn gemeld bij praktisch alle antibacteriële middelen en kunnen ook bij colistimethaatnatrium optreden. Deze aandoeningen kunnen in ernst variëren van licht tot levensbedreigend. Het is belangrijk om deze diagnose in overweging te nemen bij patiënten die tijdens of na het gebruik van colistimethaatnatrium diarree ontwikkelen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling en toediening van een specifieke behandeling voor *Clostridium difficile* moeten overwogen worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, mogen niet worden toegediend.

**Nota:** *Als intrathecale toediening in de SPC van uw product is opgenomen, moet ook het volgende worden ingevoegd:*

Intraveneus colistimethaatnatrium passeert de bloed-hersenbarrière niet in klinisch relevante mate. Het gebruik van intrathecale of intraventriculaire toediening van colistimethaatnatrium bij de behandeling van meningitis werd niet systematisch onderzocht in klinische studies en wordt uitsluitend ondersteund door casuïstiek. Gegevens die de dosering ondersteunen zijn zeer beperkt. De vaakst waargenomen bijwerking van colistimethaatnatrium was aseptische meningitis (zie rubriek 4.8).

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

**Nota:** *De bewoording in deze rubriek dient herzien te worden voor alle SPC's van producten voor intraveneuze toediening van colistimethaatnatrium/colistine en de volgende vermeldingen moeten worden ingevoegd:*

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 [Productnaam] gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze geneesmiddel-metaboliserende enzymen remmen of induceren of met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze substraten zijn voor mechanismen van renaal transport.

Omwille van de effecten van colistine op de afgifte van acetylcholine dienen niet-depolariserende spierrelaxantia met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die colistimethaatnatrium toegediend krijgen, aangezien de effecten ervan verlengd kunnen worden (zie rubriek 4.4).

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

#### **Rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

**Nota:** *De bewoording in deze rubriek dient herzien te worden voor alle SPC's van producten voor intraveneuze toediening van colistimethaatnatrium/colistine en de volgende vermeldingen moeten worden ingevoegd:*

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

ATC-code: J01XB01

#### 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 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.

#### EUCAST-breekpunten

	Gevoelig (S)	Resistent (R) <sup>a</sup>
<i>Acinetobacter</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Enterobacteriaceae</i>	S≤2	R>2 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp	S≤4	R>4 mg/L

<sup>a</sup> De breekpunten gelden voor een dosering van 2-3 MIE x 3. Een oplaaddosis (9 MIE) kan noodzakelijk zijn.

#### Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en in tijd variëren voor specifieke species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet deskundig advies ingewonnen worden, wanneer de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het nut van het middel, bij ten minste sommige types infecties, twijfelachtig is.

Vaak gevoelige species
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> (voorheen <i>Alcaligenes xylosoxidans</i> )

<b>Inherent resistente organismen</b>
<i>Burkholderia cepacia</i> en verwante species
<i>Proteus</i> spp
<i>Providencia</i> spp
<i>Serratia</i> spp

## Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

**Nota:** De bewoording in deze rubriek dient herzien te worden voor alle SmPC's van producten voor intraveneuze toediening van colistimethaatnatrium/colistine en de volgende vermeldingen moeten worden ingevoegd:

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.

## **Bijsluiter**

### **1. Wat is [Productnaam] en waarvoor wordt dit middel <gebruikt><ingenomen>?**

**Nota:** De bestaande bijsluiter moet worden aangepast (waar nodig tekst invoegen, vervangen of verwijderen) zodat de volgende bewoording wordt weergegeven:



[Productnaam] wordt toegediend via injectie voor de behandeling van sommige typen ernstige infecties die veroorzaakt worden door bepaalde bacteriën. [Productnaam] wordt gebruikt wanneer andere antibiotica niet geschikt zijn.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken><innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

*Nota: De bestaande bijsluiter moet worden aangepast (waar nodig tekst invoegen, vervangen of verwijderen) zodat de volgende bewoording wordt weergegeven. Contra-indicaties voor myasthenia gravis dienen, indien aanwezig, verwijderd en vervangen te worden door een waarschuwing, zoals hieronder wordt weergegeven.*

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch (overgevoelig) voor colistimethaatnatrium, colistine of andere polymyxinen.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- Als u nierproblemen heeft of heeft gehad
- Als u myasthenia gravis heeft
- Als u porfyrie heeft.

Bij te vroeg geboren en pasgeboren kinderen is bijzondere voorzichtigheid geboden bij gebruik van [Productnaam] aangezien de nieren nog niet volledig ontwikkeld zijn.

### **<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?><Neemt u nog ander geneesmiddelen in?>**

- geneesmiddelen die de werking van uw nieren kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige inname van zulke geneesmiddelen met [Productnaam] kan het risico op nierschade vergroten
- geneesmiddelen die uw zenuwstelsel kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige inname van zulke geneesmiddelen met [Productnaam] kan het risico op bijwerkingen van het zenuwstelsel vergroten
- geneesmiddelen die spierrelaxantia worden genoemd en die vaak gebruikt worden tijdens algehele narcose. [Productnaam] kan de effecten van deze geneesmiddelen vergroten. Als u algehele narcose krijgt, vertel uw anesthesist dan dat u [Productnaam] gebruikt.

Als u aan myasthenia gravis lijdt en u ook andere antibiotica, macroliden genaamd (zoals azitromycine, claritromycine of erytromycine) of antibiotica die fluorochinolonen worden genoemd (zoals ofloxacin, norfloxacin en ciprofloxacin) inneemt, verhoogt [Productnaam] het risico op spierzwakte en ademhalingsmoeilijkheden.

Wanneer u [Productnaam] via een infuus gelijktijdig toegediend krijgt met [Productnaam] via inhalatie, kan dit uw risico op bijwerkingen vergroten.

## **3. Hoe <gebruikt u dit middel><neemt u dit middel in?>**

*Nota: De bestaande bijsluiter moet worden aangepast (waar nodig tekst invoegen, vervangen of verwijderen) zodat de volgende bewoording wordt weergegeven. Het is eventueel aanvaardbaar om de dosering in tabelvorm weer te geven.*

[Productnaam] wordt bij u door uw arts toegediend als een infusie in een ader gedurende 30–60 minuten.

De gebruikelijke dagdosis bij volwassenen is 9 miljoen eenheden, verdeeld over twee of drie toedieningen. Als u erg ziek bent, krijgt u bij het begin van de behandeling eenmalig een hogere dosis van 9 miljoen eenheden.

In bepaalde gevallen kan uw arts beslissen om een hogere dagdosis te geven van maximaal 12 miljoen eenheden.

De gebruikelijke dagdosis bij kinderen met een lichaamsgewicht tot 40 kg is 75.000 tot 150.000 eenheden per kilogram lichaamsgewicht, verdeeld over drie toedieningen.

In sommige gevallen zijn bij taaislijmziekte (cystische fibrose) hogere doseringen toegediend.

Kinderen en volwassenen met nierproblemen, waaronder personen die dialyse ondergaan, krijgen meestal lagere doses.

Terwijl u [Productnaam] toegediend krijgt, zal uw arts regelmatig uw nierfunctie controleren.

**Door het CHMP goedgekeurde wijzigingen in de productinformatie van producten voor oplossing voor inhalatie of verneveling die colistimethaatnatrium (CMS) bevatten**

**Samenvatting van de productkenmerken**

*Nota: De bewoording in deze rubriek dient vervangen te worden door de volgende bewoording:*

**Rubriek 4.1 Therapeutische indicaties**

[Productnaam] 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.

**Rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening**

*Nota: De bewoording in deze rubriek dient vervangen te worden door de volgende bewoording:*

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:

*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 behandelingsschema, waaronder behandelduur, 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.

[Informatie over geschikte vernevelaar(s) en debietkenmerken kan worden ingevoegd]

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

### Bijsluiter

#### 1. Wat is [Productnaam] en waarvoor wordt dit middel <gebruikt><ingenomen>?

*Nota: De bestaande bijsluiter moet worden aangepast (waar nodig tekst invoegen, vervangen of verwijderen) zodat de volgende bewoording wordt weergegeven:*

[Productnaam] wordt als inhalatie toegediend voor de behandeling van chronische longinfecties bij patiënten met taaislijmziekte (cystische fibrose). [Productnaam] wordt gebruikt wanneer deze infecties veroorzaakt worden door specifieke bacteriën, *Pseudomonas aeruginosa* genaamd.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet <gebruiken> <innemen> of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

*Nota: De bestaande bijsluiter moet worden aangepast (waar nodig tekst invoegen, vervangen of verwijderen) zodat de volgende bewoording wordt weergegeven. Contra-indicaties voor myasthenia gravis dienen, indien aanwezig, verwijderd en vervangen te worden door een waarschuwing, zoals hieronder wordt weergegeven.*

#### Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch (overgevoelig) voor colistimethaatnatrium, colistine of andere polymyxinen.

#### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt

- Als u nierproblemen heeft of heeft gehad
- Als u myasthenia gravis heeft

- Als u porfyrie heeft
- Als u astma heeft.

Bij te vroeg geboren en pasgeboren kinderen is bijzondere voorzichtigheid geboden bij gebruik van [Productnaam] aangezien de nieren nog niet volledig ontwikkeld zijn.

**<Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?><Neemt u nog ander geneesmiddelen in?>**

- geneesmiddelen die de werking van uw nieren kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige inname van zulke geneesmiddelen met [Productnaam] kan het risico op nierschade vergroten
- geneesmiddelen die uw zenuwstelsel kunnen beïnvloeden. Gelijktijdige inname van zulke geneesmiddelen met [Productnaam] kan het risico op bijwerkingen van het zenuwstelsel vergroten
- geneesmiddelen die spierrelaxantia worden genoemd en die vaak gebruikt worden bij algehele narcose. [Productnaam] kan de effecten van deze geneesmiddelen vergroten. Als u algehele narcose moet krijgen, vertel uw anesthesist dan dat u [Productnaam] gebruikt.

Als u aan myasthenia gravis lijdt en u ook andere antibiotica, macroliden genaamd (zoals azitromycine, claritromycine of erytromycine) of antibiotica die fluorochinolonen worden genoemd (zoals ofloxacin, norfloxacin en ciprofloxacine) inneemt, verhoogt [Productnaam] het risico op spierzwakte en ademhalingsmoeilijkheden.

Wanneer u [Productnaam] via een infuus gelijktijdig toegediend krijgt met [Productnaam] via inhalatie, kan dit uw risico op bijwerkingen vergroten.

**3. Hoe <gebruikt u dit middel><neemt u dit middel in?>**

***Nota: De bestaande bijsluiters moeten worden aangepast (waar nodig tekst invoegen, vervangen of verwijderen) zodat de volgende bewoording wordt weergegeven. Het is eventueel aanvaardbaar om de dosering in tabelvorm weer te geven.***

De gebruikelijke dosis voor volwassenen, jongeren en kinderen in de leeftijd van 2 jaar of ouder is 1-2 miljoen eenheden, twee of drie keer per dag (maximaal 6 miljoen eenheden per dag).

De gebruikelijke dosis voor kinderen jonger dan 2 jaar is 0,5-1 miljoen eenheden, twee keer per dag (maximaal 2 miljoen eenheden per dag).

Uw arts kan beslissen om de dosis aan te passen afhankelijk van uw omstandigheden. Als u ook andere inhalatiemedicatie gebruikt, zal uw arts u vertellen in welke volgorde u uw medicatie moet gebruiken.