

3. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Colistimethatnatrium "Xellia", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

28358

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Colistimethatnatrium "Xellia"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 1 million internationale enheder (IE), hvilket svarer til ca. 80 mg colistimethatnatrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Colistimethatnatrium "Xellia" er indiceret behandling af alvorlige infektioner, forårsaget af udvalgte aerobe, gramnegative patogener, hos voksne og børn, herunder nyfødte, med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Der skal tages hensyn til officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Den administrerede dosis og behandlingsvarigheden skal fastsættes under hensyntagen til infektionens sværhedsgrad samt den kliniske respons. Terapeutiske retningslinjer skal følges.

Dosis udtrykkes i internationale enheder (IE) af colistimethatnatrium (CMS). I slutningen af afsnittet findes en omregningstabel fra CMS i IE til mg CMS samt til mg colistinbase-aktivitet (CBA).

Dosering

Følgende dosisanbefalinger er baseret på begrænsede populationsfarmakokinetiske data hos kritisk syge patienter (se pkt. 4.4):

*Voksne og unge*

Vedligeholdelsesdosis 9 MIE/døgn fordelt på 2-3 doser.

Patienter, der er kritisk syge, skal have administreret en initialdosis på 9 MIE.

Det mest hensigtsmæssige tidsinterval til første vedligeholdelsesdosis er ikke blevet fastlagt.

Modellering indikerer, at initial- og vedligeholdelsesdoser på op til 12 MIE i nogle tilfælde kan være nødvendige til patienter med god nyrefunktion. Den kliniske erfaring med sådanne doser er dog yderst begrænset, og sikkerheden er ikke blevet fastlagt.

Initialdosen er passende til patienter med normal og nedsat nyrefunktion, herunder patienter, der er i nyreerstatningsbehandling.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er nødvendig ved nedsat nyrefunktion, men der foreligger kun meget begrænsede farmakokinetiske data fra patienter med nedsat nyrefunktion.

Følgende dosisjusteringer er vejledende forslag.

Det anbefales, at dosis reduceres hos patienter med kreatininclearance < 50 ml/min:

Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min)** | **Døgndosis** |
| < 50-30 | 5,5-7,5 MIE |
| <30-10 | 4,5-5,5 MIE |
| <10 | 3,5 MIE |

MIE = millioner IE

*Hæmodialyse og kontinuerlig hæmo(dia)filtrering*

Colistin ser ud til at kunne dialyseres ved traditionel hæmodialyse og kontinuerlig venovenøs hæmo(dia)filtrering (CVVHF, CVVHDF). Der er yderst begrænsede data fra populations-farmakokinetiske studier fra et meget lille antal patienter i nyreerstatningsbehandling. Der kan ikke gives faste dosisanbefalinger. Følgerne regimer bør overvejes:

*- Hæmodialyse*

Ikke-HD-dage: 2,25 MIE/døgn (2,2-2,3 MIE/døgn).

HD-dage: 3 MIE/døgn på hæmodialysedage, givet efter HD-sessionen.

Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

CVVHF/ CVVHDF

Som hos patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales, at døgndosis fordeles på 3 doser.

*Nedsat leverfunktion*

Der foreligger ingen data fra patienter med nedsat leverfunktion. Der bør udvises forsigtighed ved administrering af colistimethatnatrium til disse patienter.

*Ældre*

Det vurderes, at dosisjustering ikke er nødvendig til ældre patienter med normal nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Data, der understøtter dosisregimet til pædiatriske patienter, er meget begrænsede. Der skal tages hensyn til nyrernes modenhed ved valg af dosis. Dosen bør baseres på fedtfri kropsvægt (LBM).

*Børn ≤ 40 kg*

75 000-150 000 IE/kg/døgn fordelt på 3 doser.

Til børn med en kropsvægt over 40 kg bør det overvejes at anvende doserings­anbefalingerne til voksne.

Anvendelse af doser > 150 000 IE/kg/døgn er blevet rapporteret til børn med cystisk fibrose.

Der er ingen data vedrørende brug eller størrelsen af en initialdosis til kritisk syge børn.

Der er ikke fastlagt dosisanbefalinger til børn med nedsat nyrefunktion.

*Intratekal og intraventrikulær administration*

Følgende dosis, der er baseret på begrænsede data, anbefales til voksne:

*Intraventrikulær administration*

125 000 IE/døgn

Intratekalt administrerede doser bør ikke overstige de doser, der anbefales til intraventrikulær brug.

Der kan ikke laves nogen specifik doseringsanbefaling til børn for intratekale og intraventrikulære administrationsveje.

**Administration**

Colistimethatnatrium "Xellia" administreres intravenøst som langsom infusion over 30-60 minutter.

Patienter udstyret med en fuldt implanterbar anordning til venøs adgang (TIVAD) kan evt. tåle en injektion på op til 2 MIE i 10 mL administreret over mindst 5 minutter (se afsnit 6.6).

Colistimethatnatrium gennemgår hydrolyse til det aktive stof colistin i vandig opløsning. Ved dosisklargøring skal rekonstitution af den nødvendige dosis foregå ved en strengt aseptisk teknik (se pkt. 6.6), især hvor der skal bruges en kombination af flere hætteglas.

**Dosisomregningstabel**

I EU skal dosis af colistimethatnatrium (CMS) angives i internationale enheder (IE) ved ordinering og administration. Præparatetiketten viser antallet af IE pr. hætteglas.

De forskellige termer til at angive dosis i forhold til potens har givet anledning til forvirring og fejlmedicinering. I USA og andre dele af verden angives dosis som milligram colistinbase-aktivitet (mg CBA).

Nedenstående omregningstabel er til information, og værdierne skal udelukkende betragtes som nominelle og omtrentlige.

**CMS-omregningstabel**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Potens** | | **≈ masse af 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 |

\* Nominel styrke af lægemiddelstoffet = 12 500 IE/mg

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof colistimethatnatrium eller andre polymyxiner.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det bør overvejes at administrere intravenøs colistimethatnatrium sammen med et andet antibakterielt middel, når dette er muligt, idet der skal tages hensyn til den resterende følsomhed hos patogenet/patogenerne, der behandles. Da der især er rapporteret om resistensudvikling over for intravenøs colistin, når det anvendes som monoterapi, bør samtidig administration af andre antibakterielle midler også overvejes for at undgå resistensudvikling.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende virkningen af og sikkerheden ved intravenøs colistimethatnatrium. De anbefalede doser i alle delpopulationer er ligeledes baseret på begrænsede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Især er der begrænsede sikkerhedsdata for brug af en initialdosis ved høje doser (> 6 MIE/dag) og brug hos særlige populationer (patienter med nedsat nyrefunktion og den pædiatriske population). Colistimethatnatrium bør kun anvendes, når andre mere almindeligt ordinerede antibiotika ikke er effektive eller ikke er egnede.

Nyrefunktionen skal monitoreres ved behandlingsstart og regelmæssigt under behandlingen hos alle patienter. Dosis af colistimethatnatrium skal justeres i henhold til kreatininclearance (se pkt. 4.2). Hypovolæmiske patienter og patienter, der får andre potentielt nefrotoksiske lægemidler, har øget risiko for nefrotoksicitet ved brug af colistin (se pkt. 4.5 og 4.8). Nefrotoksicitet er i nogle studier blevet rapporteret at være forbundet med kumulativ dosis og behandingsvarighed. Fordelen ved en lang behandlingsvarighed skal afvejes mod den potentielt øgede risiko for renal toksicitet.

Det tilrådes, at der udvises forsigtighed ved administration af colistimethatnatrium til spædbørn < 1 år, da nyrefunktionen ikke er fuldt moden hos denne aldersgruppe. Endvidere er det ikke kendt, hvordan en umoden nyrefunktion og metabolisk funktion påvirker omdannelsen af colistimethatnatrium til colistin.

I tilfælde af en allergisk reaktion skal behandlingen med colistimethatnatrium afbrydes og passende foranstaltninger iværksættes.

Det er blevet rapporteret, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, fx i forbindelse med overdosering eller manglende dosisreduktion til patienter med nedsat nyrefunktion, har medført neurotoksiske virkninger, såsom facialisparese, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykose og apnø. Patienterne bør overvåges for perioral paræstesi og paræstesi i ekstermiteterne, som er tegn på overdosering (se pkt. 4.9).

Colistimethatnatrium er kendt for at reducere den præsynaptiske frigivelse af acetylcholin i den neuromuskulære overgang og bør derfor anvendes til patienter med myasthenia gravis med den største forsigtighed og kun, hvis det er klart nødvendigt.

Respirationsstop er blevet rapporter efter intramuskulær administration af colistimethatnatrium. Nedsat nyrefunktion øger risikoen for apnø og neuromuskulær blokade efter administration af colistimethatnatrium.

Colistimethatnatrium bør anvendes med den yderste forsigtighed til patienter med porfyri.

Antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis er blevet rapporteret i forbindelse med næsten alle antibakterielle midler og kan muligvis forekomme med colistimethatnatrium. Sværhedsgraden kan være fra let til livstruende. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, der udvikler diarré under eller efter behandling med colistimethatnatrium (se pkt. 4.8). Behandlingsafbrydelse og administration af en specifik behandling af *Clostridium difficile* bør overvejes. Der bør ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Intravenøs colistimethatnatrium krydser ikke blod-hjerne-barrieren i klinisk relevant grad. Intratekal eller intraventrikulær administration af colistimethatnatrium til behandling af meningitis er ikke blevet systematisk undersøgt i kliniske forsøg og understøttes udelukkende kasuistisk. Data til understøtning af doseringen er meget begrænsede. Den hyppigst observerede bivirkning ved administration af CMS var aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af pseudo-Bartters syndrom hos børn og voksne ved intravenøs anvendelse af colistimethatnatrium. Overvågning af serumelektrolytter bør iværksættes i formodede tilfælde, og passende behandling bør indledes, dog kan det muligvis ikke lade sig gøre at normalisere elektrolytbalancen uden seponering af colistimethatnatrium.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Anvendelse af intravenøs colistimethatnatrium sammen med andre lægemidler, der er potentielt nefrotoksiske eller neurotoksiske, bør ske med stor forsigtighed.

Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse sammen med andre formuleringer af colistimethatnatrium, da der kun er ringe erfaring hermed og risiko for additiv toksicitet.

Der er ikke udført *in vivo-*interaktionsstudier. Mekanismen ved omdannelse af colistimethatnatrium til det aktive stof colistin er ikke klarlagt. Mekanismen ved colistinclearance, herunder renal clearance, er ligeledes ukendt. Colistimethatnatrium eller colistin inducerede ikke aktiviteten af noget testet CYP-enzym (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 og 3A4/5) i *in vitro*-studier i humane hepatocytter.

Man skal huske på risikoen for lægemiddelinteraktioner, når Colistimethatnatrium "Xellia" administreres sammen med lægemidler, der er kendt for at hæmme eller inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer, eller lægemidler, der er kendt for at være substrater for renale transportmekanismer.

På grund af colistins virkninger på frigivelsen af acetylcholin bør ikke-depolariserende muskelrelaksantia anvendes med forsigtighed til patienter, der får colistimethatnatrium, da virkningen kan blive forlænget (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling med colistimethatnatrium og makrolider, såsom azithromycin og clarithromycin, eller fluorquinoloner, såsom norfloxacin og ciprofloxacin, skal ske med forsigtighed til patienter med myasthenia gravis (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling af colistimethatnatrium med andre potentielt neurotoksiske og/eller nefrotoksiske lægemidler bør undgås. Dette inkluderer aminoglykosid antibiotika såsom gentamycin, amikacin, netilmicin og tobramycin. Der kan være en forhøjet risiko for nefrotoksicitet ved samtidig behandling med cefalosporiner.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Der foreligger ingen data for colistimethatnatriums virkning på fertiliteten hos mennesker. Dyreforsøg indikerer ingen virkning på fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Sikkerheden i forbindelse med graviditet hos mennesker er ikke klarlagt. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår virkningerne på reproduktion og udvikling (se pkt. 5.3). Enkeltdosisstudier ved graviditet viser, at colistimethatnatrium passerer placentabarrieren, og der er derfor risiko for fostertoksicitet, hvis gentagne doser indgives under graviditet. Colistimethatnatrium "Xellia" må derfor kun anvendes under graviditet, hvis fordelene opvejer alle potentielle risici.

Amning

Colistimethatnatrium udskilles i human mælk. Colistimethatnatrium "Xellia" bør derfor kun gives til kvinder, der ammer, hvis absolut nødvendigt.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Neurotoksicitet, der kendetegnes ved svimmelhed, forvirring eller synsforstyrrelser, er rapporteret efter parenteral administration af colistimethatnatrium. Hvis disse virkninger forekommer, skal patienterne advares mod at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sandsynligheden for bivirkninger kan være relateret til alder, nyrefunktion og patientens tilstand.

Den hyppigst rapporterede bivirkning er nedsat nyrefunktion og mere sjældent nyresvigt, sædvanligvis efter brugen af en højere dosis end anbefalet hos patienter med normal nyrefunktion eller manglende dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, eller hvis det anvendes samtidig med andre nefrotoksiske antibiotika. Denne bivirkning er sædvanligvis reversibel efter seponering af behandlingen, men i sjældne tilfælde kan der være behov for intervention (nyretransplantationsbehandling).

Risikoen for nefrotoksicitet hos patienter med cystisk fibrose, som behandles inden for den anbefalede dosisgrænse, vurderes som sjælden (mindre end 1 %). Der er rapporteret tegn på nefrotoksicitet hos ca. 20 % af alvorligt syge, hospitalsindlagte patienter, som ikke har cystisk fibrose.

Det er rapporteret, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, som kan være associeret med overdosering eller manglende reduktion af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion, kan medføre neurotoksiske bivirkninger såsom facial paræstesi, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apnø. Samtidig brug af enten ikke-depolariserende muskelrelaksantia eller antibiotika med lignende neurotoksiske virkninger kan også medføre neurotoksicitet. En reduktion af colistimethatnatriumdosis kan afhjælpe symptomerne.

Der er rapporteret neurologiske bivirkninger i op til 27 % af patienter med cystisk fibrose. Der er generelt tale om milde bivirkninger, som forsvinder under eller kort efter behandling.

Der er forekommet overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt, medicininduceret feber og angioødem. Hvis sådanne reaktioner forekommer, skal behandlingen med colistimethatnatrium seponeres.

Bivirkningerne er opstillet i tabelform nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000) og meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Systemorganklasse | Hyppighed | Rapporterede bivirkninger |
| Immunsystemet | Ikke kendt | Overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt, medicininduceret feber og angioødem |
| Metabolisme og ernæring | Ikke kendt | Pseudo-Bartters syndrom\* |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Neurotoksicitet såsom facial, oral og perioral paræstesi, hovedpine og muskelsvaghed |
| Ikke kendt | Svimmelhed  Ataksi |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Pruritus |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Nedsat nyrefunktion, påvist ved øget kreatinin og/eller urinstof i blodet og/eller nedsat nyrekreatininclearance |
| Sjælden | Nyresvigt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Ikke kendt | Reaktioner på injektionsstedet |

\*se pkt. 4.4

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Overdosis kan forårsage neuromuskulær blokade, som kan føre til muskelslaphed, apnø og muligvis respirationsophør. Overdosis kan også forårsage nyreinsufficiens eller akut nyresvigt, som viser sig ved nedsat diurese og forhøjede serumkoncentrationer af urinkvælstof og kreatinin. Overdosis kan forårsage svimmelhed, sløret tale, vasomotorisk instabilitet, synsforstyrrelser, konfusion og psykose.

Der findes ingen antidot.

Overdosering behandles med understøttende behandling og foranstaltninger, der øger udskillelsen af colistimethatnatrium, såsom induktion af osmotisk diurese med mannitol, peritonealdialyse eller længerevarende hæmodialyse, men effekten er ukendt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antibakterielle midler, polymyxiner, ATC-kode: J01XB01.

Virkningsmekanisme

Colistin er et antibakterielt middel og et cyklisk polypeptid, der tilhører polymyxingruppen. Polymyxiner virker ved at beskadige cellemembranen, og de resulterende fysiologiske virkninger er dræbende for bakterien. Polymyxiner er selektive for aerobe, gramnegative bakterier med en hydrofob ydre membran.

Resistens

Resistente bakterier er kendetegnet ved en modificering af phosphatgrupperne på lipopolysaccharid, der bliver substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose. Hos naturligt resistente gramnegative bakterier, såsom *Proteus mirabilis* og *Burkholderia cepacia*, er lipidphosphat fuldstændigt substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose.

Der forventes krydsresistens mellem colistin (polymyxin E) og polymyxin B. Da virkningsmekanismen for polymyxinerne er forskellig fra virkningsmekanismen for andre antibakterielle midler, forventes det ikke, at resistens over for colistin og polymyxin udelukkende ved ovennævnte mekanisme vil resultere i resistens over for andre lægemiddelklasser.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det er rapporteret, at polymyxiner har en koncentrationsafhængig baktericid virkning på følsomme bakterier. fAUC/MIC formodes at korrelere med klinisk virkning.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **EUCAST-grænseværdier** | | |
|  | Følsomme (S) | Resistente (R)a |
| ***Acinetobacter*** | S ≤ 2 | R > 2 mg/l |
| ***Enterobacteriaceae*** | S ≤ 2 | R > 2 mg/l |
| ***Pseudomonas* spp.** | S ≤ 4 | R > 4 mg/l |

*a Grænseværdier gælder for en dosis på 2-3 MIE x 3 daglig. En initialdosis (9 MIE) kan være nødvendig*

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og over tid for udvalgte arter, og lokal resistensinformation er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Der skal om nødvendigt søges ekspertrådgivning, når lokal forekomst af resistens er sådan, at anvendeligheden af lægemidlet i det mindste ved visse infektionstyper kan diskuteres.

|  |
| --- |
| **Arter, der normalt er følsomme** |
| *Acinetobacter* *baumannii* |
| *Haemophilus influenzae* |
| *Klebsiella* spp. |
| *Pseudomonas aeruginosa* |
| **Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem** |
| *Stenotrophomonas maltophilia* |
| *Achromobacter xylosoxidans (*tidligere *Alcaligenes xylosoxidans)* |
| **Organismer med generel resistens** |
| *Burkholderia cepacia* og beslægtede arter |
| *Proteus* spp. |
| *Providencia* spp. |
| *Serratia* spp. |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Oplysninger om farmakokinetikken for colistimethatnatrium (CMS) og colistin er begrænsede. Der er noget, der tyder på, at farmakokinetikken hos kritisk syge patienter er forskellig fra farmakokinetikken hos patienter med mindre svær fysiologisk forstyrrelse og hos raske frivillige. Følgende data er baseret på studier, der anvender HPLC til bestemmelse af CMS/colistin-plasmakoncentrationer.

Efter infusion af colistimethatnatrium omdannes det inaktive prodrug til det aktive colistin. Maksimale plasmakoncentrationer af colistin er vist at komme med en forsinkelse på op til 7 timer efter administration af colistimethatnatrium hos kritisk syge patienter.

Absorption fra mave-tarm-kanalen opstår ikke i nogen væsentlig udstrækning hos normale mennesker.

Fordeling

Fordelingsvolumenet af colistin hos raske personer er lavt og svarer omtrent til ekstracellulærvæsken (ECF). Fordelingsvolumenet er relevant forøget hos kritisk syge personer. Proteinbindingen er moderat og falder ved højere koncentrationer. I fravær af meningeal inflammation er penetrering ind i cerebrospinalvæsken (CSF) minimal, men den øges ved meningeal inflammation.

Både CMS og colistin fremviser lineær farmakokinetik i det klinisk relevante dosisområde.

Elimination

Det er estimeret, at ca. 30 % af colistimethatnatrium omdannes til colistin hos raske personer. Dets clearance er afhængig af kreatininclearance, og ved faldende nyrefunktion omdannes en større del af CMS til colistin. Hos patienter med meget dårlig nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan graden af omdannelse være så høj som 60 til 70 %. CMS elimineres overvejende via nyrerne ved glomerulær filtration. Hos raske personer udskilles 60 til 70 % af CMS uomdannet i urinen i løbet af 24 timer.

Elimineringen af det aktive colistin er ufuldstændigt karakteriseret. Colistin gennemgår omfattende renal tubulær reabsorption og cleares muligvis enten non-renalt eller gennemgår renal metabolisme med mulighed for renal akkumulering. Colistinclearance er reduceret ved nedsat nyrefunktion, muligvis pga. øget omdannelse af CMS.

Det er rapporteret, at halveringstiden for colistin hos raske personer og personer med cystisk fibrose er henholdsvis ca. 3 og 4 timer med en total-clearance på ca. 3 l/time. Hos kritisk syge patienter er halveringstiden rapporteret forlænget til ca. 9-18 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data for potentiel genotoksicitet er begrænsede, og karcinogenicitetsdata for colistimethatnatrium foreligger ikke. Colistimethatnatrium har vist sig at inducere kromosomaberrationer i humane lymfocytter *in vitro*. Denne virkning kan være forbundet med en reduktion i det mitotiske indeks, som ligeledes blev observeret.

Reproduktionstoksicitetsstudier hos rotter og mus viser ikke en potentiel teratogenicitet. Hos kaniner resulterede colistimethatnatrium givet intramuskulært under organogenesen i doser på 4,15 og 9,3 mg/kg i talipes varus hos henholdsvis 2,6 og 2,9 % af fostrene. Disse doser er 0,5 og 1,2 gange større end den maksimale daglige dosis til mennesker. Desuden forekom der øget resorption ved 9,3 mg/kg.

Der blev ikke set nogen virkninger på fertiliteten hos mus eller rotter ved intravenøse doser på op til 25 mg/kg daglig.

Der er ingen andre prækliniske sikkerhedsdata af relevans for den ordinerende læge ud over de sikkerhedsdata, der stammer fra patienteksponeringen og allerede er medtaget i andre af produktresuméets punkter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet

2 år.

Efter rekonstitution

Hydrolyse af colistimethat øges signifikant ved rekonstitution og fortynding under den kritiske micellekoncentration på cirka 80 000 IE pr. ml.

Opløsninger under denne koncentration skal anvendes med det samme.

For opløsninger til bolusinjektion er kemisk og fysisk brugsstabilitet af rekonstitueret opløsning i det oprindelige hætteglas med en koncentration på ≥ 80 000 IE/ml påvist i 24 timer ved 2-8 ºC.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør opløsningen anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiderne og -betingelserne brugerens ansvar.

Infusionsvæske, opløsning, som er fortyndet mere end den oprindelige volumen i hætteglasset og/eller med en koncentration på < 80 000 IE/ml, skal anvendes med det samme.

Til intratekale og intravenøse administrationsveje skal det rekonstituerede produkt anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet: Se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

10 ml type I-hætteglas af klart glas, der er forseglet med en type I-gummiprop af silikoniseret chlorobutyl og beskyttet af en 20 mm afrivningshætte af aluminium med en rød flip-top af plast i midten.

Pakningsstørrelse: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug. Eventuel overskydende opløsning skal kasseres.

Ved bolusindsprøjtning skal colistimethatnatrium rekonstitueres under aseptiske forhold med maksimalt 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning eller vand til injektionsvæsker, så der opnås en klar, farveløs til svagt gul opløsning.

Bland opløsningen forsigtigt rundt under rekonstitutionen for at undgå skumdannelse.

Hvis opløsningen anvendes til infusion, skal den efter rekonstitution fortyndes til en passende volumen til infusion over 30 minutter med en 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til infusion (som regel 50 ml 0,9 % natriumchlorid).

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Opløsningen må kun bruges, hvis den er klar og partikelfri.

Til intratekale og intraventrikulære administrationsveje må volumen ikke overstige 1 ml (rekonstitueret koncentration 125 000 IE/ml). Det rekonstituerede produkt skal anvendes med det samme.

Opløsningen bør anvendes umiddelbart efter rekonstitution (se pkt. 4.2).

For oplysninger om det rekonstituerede produkts stabilitet, se pkt. 6.3.

Kassér al ubrugt opløsning. Affald skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Xellia Pharmaceuticals ApS

Dalslandsgade 11

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

50691

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. maj 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. oktober 2023