

 3. juni 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Kolistimetatnatrium "Accord", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

32602

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kolistimetatnatrium "Accord"

**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, frysetørret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Kolistimetatnatrium "Accord" er indiceret til behandling af svære infektioner, forårsaget af udvalgte aerobe, gramnegative patogener, hos voksne og børn, heriblandt nyfødte, med begrænsede behandlingsmuligheder (se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1).

Behandlingen skal ske under hensyntagen 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 er udtrykt i internationale enheder (IE) af colistimethatnatrium (CMS). Sidst 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 klarlagt.

Initialdosis er passende til patienter med normal og nedsat nyrefunktion, heriblandt patienter, der er i nyresubstitutionsbehandling.

*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 til 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 MIU |

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 nyresubstitutions­behandling. Der kan ikke gives faste dosisanbefalinger. Følgende regimer bør overvejes.

Hæmodialyse:

Dage uden HD: 2,25 MIE/døgn (2,2-2,3 MIE/døgn).

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

Det anbefales, at døgndosis fordeles på 2 doser.

CVVHF/CVVHDF:

Som til 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. Dosis 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/dag er rapporteret hos børn med cystisk fibrose.

Der foreligger ingen data vedrørende anvendelse eller omfang af støddosis hos kritisk syge børn.

Der er ikke fastlagt dosisanbefalinger hos børn med nedsat nyrefunktion.

*Intratekal og intracerebroventrikulær administration*

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

Intracerebroventrikulær administration

125.000 IE/døgn

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

Der kan ikke laves nogen specifik doseringsanbefaling til børn for intratekale og intracerebro-ventrikulære administrationsveje.

Administration

Kolistimetatnatrium "Accord" administreres intravenøst som langsom infusion over 30-60 minutter.

Patienter med en fuldt implantérbar anordning til venøs adgang (TIVAD) kan evt. tåle en bolus-injektion på op til 2 MIE i 10 ml administreret over mindst 5 minutter (se pkt. 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).

Følgende 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 |

**\***Lægemiddelstoffets nominelle potens = 12.500 IE/mg

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, colistin eller andre polymyxiner.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Det skal 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 indberettet resistensudvikling over for intravenøs colistin, når det anvendes som monoterapi, skal samtidig administration af andre antibakterielle midler også overvejes for at undgå resistensudvikling.

Der er begrænsede kliniske data vedrørende virkning af og sikkerhed ved intravenøs colistimethatnatrium. De anbefalede doser i alle delpopulationer er ligeledes baseret på begrænsede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Der er især begrænsede sikkerhedsdata for brugen af en initialdosis ved høje doser (>6 MIE/dag) og brug til særlige populationer (patienter med nedsat nyrefunktion og den pædiatriske population). Colistimethatnatrium må 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 indberettet til at være forbundet med kumulativ dosis og behandlingsvarighed. Fordelen ved en lang behandlingsvarighed skal afvejes mod den potentielt øgede risiko for renal toksicitet.

Pædiatrisk population

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 seponeres og passende foranstaltninger iværksættes.

Det er blevet indberettet, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, f.eks. i forbindelse med overdosering eller manglende dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, har medført neurotoksiske virkninger såsom facialisparese, muskelsvaghed, vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykose og apnø. Patienter skal overvåges for perioral paræstesi og paræstesi i ekstremiteterne, 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 skal derfor anvendes til patienter med myasthenia gravis med den største forsigtighed, og kun hvis det er klart nødvendigt.

Der er indberettet respirationsstop 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 indberettet 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). Seponering og administration af en specifik behandling af *clostridioides difficile* bør overvejes. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

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

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 understøttelse af doseringen er meget begrænsede. Den hyppigst observerede bivirkning ved administration af CMS var aseptisk meningitis (se pkt. 4.8).

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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, skal ske med stor forsigtighed. Kombineret administration med nefrotoksiske lægemidler øger risikoen for nefrotoksicitet. Hvis en sådan kombination er nødvendig, skal nyreovervågningen forstærkes. Sådanne lægemidler er hovedsageligt repræsenteret af jodholdige kontrastmidler, aminoglykosider, antibiotika såsom gentamicin, amikacin, netilmicin og tobramycin, organoplatinforbindelser, højdosis methotrexat, nogle antivirale midler (såsom ciclovir, foscarnet), pentamidin, cicloussporin eller tacrolim.

Der kan være en øget risiko for nefrotoksicitet, hvis det gives samtidig med cefalosporin-antibiotika.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse med andre formuleringer af colistimethatnatrium, da der er ringe erfaring, og der er mulighed for summativ toksicitet.

Der er ikke udført *in vivo-*interaktionsstudier. Mekanismen ved omdannelse af colistimethatnatrium til det aktive stof colistin er ikke klarlagt. Mekanismen ved colistin-clearance, herunder renal clearance, er ligeledes ukendt. Colistimethatnatrium eller colistin inducerede ikke aktiviteten af noget testet P 450 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 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 skal 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).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af colistimethat med orale antikoagulantia kan øge dets antikoagulerende virkninger. Risikoen kan variere afhængigt af patientens underliggende infektion, alder og generelle status, så det er vanskeligt at vurdere, colistimethats bidrag til stigningen i INR (international normaliseret ratio). INR skal monitoreres hyppigt under og kort efter samtidig administration af colistimethat og orale antikoagulantia.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige data fra anvendelse af colistimethatnatrium til gravide kvinder. Enkeltdosisstudier ved graviditet viser, at colistimethatnatrium passerer placentabarrieren, og der er derfor risiko for fostertoksicitet, hvis gentagne doser indgives under graviditet. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår colistimethatnatriums virkning på reproduktion og udvikling (se pkt. 5.3). Colistimethatnatrium må derfor kun anvendes under graviditet, hvis fordelene for moderen opvejer de potentielle risici for fostret.

Amning

Colistimethatnatrium udskilles i human mælk. Amning skal frarådes under behandlingen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data for colistimethatnatriums virkning på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

Under parenteral behandling med colistimethatnatrium kan der forekomme neurotoksicitet med mulighed for svimmelhed, forvirring eller synsforstyrrelser. Hvis disse virkninger forekommer, skal patienterne advares mod at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Den hyppigst rapporterede bivirkning er nedsat nyrefunktion og i sjældnere tilfælde nyresvigt, sædvanligvis efter brug af højere doser end anbefalet hos patienter med normal nyrefunktion eller manglende reduktion af dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, eller når det anvendes samtidig med andre nefrotoksiske antibiotika. Virkningen er sædvanligvis reversibel ved seponering af behandlingen, men i sjældne tilfælde kan intervention (nyretransplantationsbehandling) være nødvendig.

Høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, som kan være forbundet med overdosering eller manglende dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, er rapporteret at føre til neurotoksiske virkninger såsom paræstesi i ansigtet, muskelsvaghed, svimmelhed, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, forvirring, psykose og apnø. Samtidig brug med enten ikke-depolariserende muskelafslappende midler eller antibiotika med lignende neurotoksiske virkninger kan også føre til neurotoksicitet. Dosisreduktion af colistimethatnatrium kan lindre symptomerne.

Overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt og angioødem har været kendt for at forekomme. I tilfælde af sådanne reaktioner bør behandling med colistimethatnatrium seponeres.

Bivirkningerne er opstillet i nedenstående tabeller efter systemorganklasse og hyppighed.

Hyppighed er defineret som følger:

* 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),
* meget sjælden (<1/10 000),
* ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Rapporterede bivirkninger** |
| Immunsystemet | Ikke kendt  | Overfølsomhedsreaktioner såsom hududslæt og angioødem |
| Nervesystemet | Meget almindelig | Neurotoksicitet såsom ansigts-, mund- og perioral paræstesi, hovedpine og muskelsvaghed |
| Ikke kendt | SvimmelhedAtaksi |
| Hud og subkutane væv | Meget almindelig | Kløe |
| Nyrer og urinveje | Meget almindelig | Nedsat nyrefunktion påvist ved øget kreatinin og/eller urinstof i blodet og/eller nedsat renal renal clearance af kreatinin |
| Sjælden | Nyresvigt |
| Metabolisme og ernæring  | Ikke kendt | Pseudo-Bartter syndrom\* |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Ikke kendt | Reaktion 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Overdosis kan forårsage neuromuskulær blokade, som kan føre til muskelslaphed, apnø og muligvis respirationsophør. Overdosis kan også forårsage akut nyresvigt, som viser sig ved nedsat diurese og forhøjede serumkoncentrationer af urinkvælstof og kreatinin.

Der findes ingen specifik antidot. Behandlingen bør være understøttende. Der kan forsøges med foranstaltninger til at øge eliminationshastigheden af colistin f.eks. mannitoldiurese, langvarig hæmodialyse eller peritonealdialyse, men effektiviteten er ukendt.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, andre antibakterika, 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 virknings-mekanismen 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 indberettet, at polymyxiner har en koncentrationsafhængig baktericid virkning på følsomme bakterier. fAUC/MIC formodes at korrelere med klinisk virkning.

Grænseværdier ved følsomhedsbestemmelse

Den Europæiske Komité for Test for Antimikrobiel Følsomhed (EUCAST) har fastlagt MIC-fortolkningskriterier (mindste hæmmende koncentration) for følsomhedstest (EUCAST) for Kolistimetatnatrium "Accord" er angivet her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>’.

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 sædvanligvis 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 nedarvet resistens** |
| *Burkholderia cepacia* og beslægtede arter*.**Proteus* spp*Providencia* spp*Serratia* spp |

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Oplysninger om farmakokinetikken for colistimethatnatrium (CMS) og colistin er begrænsede. Der er indikationer 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.

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 60-70 %. CMS elimineres overvejende via nyrerne ved glomerulær filtration. Hos raske personer udskilles 60-70 % af CMS uomdannet i urinen i løbet af et døgn.

Eliminationen 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.

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data for potentiel genotoksicitet er begrænsede, og der foreligger ikke karcinogenicitets­data for colistimethatnatrium. 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 hhv. 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 er ingen andre non-kliniske 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**

Blandede infusioner og injektioner, der involverer colistimethatnatrium, skal undgås.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet hætteglas:

2 år.

Rekonstitueret opløsning:

Hydrolyse af colistimethat øges signifikant ved rekonstitution og fortynding under den kritiske micellekoncentration på ca. 80.000 IE pr. ml. Opløsninger under denne koncentration skal anvendes med det samme.

For opløsninger til bolusinjektion er kemisk og fysisk stabilitet af rekonstitueret opløsning i det oprindelige hætteglas med en koncentration på ≥80.000 IE/ml dokumenteret i 24 timer ved 2-8 ºC.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet bruges med det samme, med mindre åbning/rekonstitution/fortynding er udført under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser, der udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Anvendelse af andre opbevaringstider og -betingelser er på brugerens eget ansvar.

Infusionsvæske, opløsning, som er fortyndet mere end det oprindelige volumen i hætteglasset og/eller med en koncentration på <80.000 IE/ml, skal bruges med det samme.

Til intratekal og intracerebroventrikulær administration skal det rekonstituerede præparat bruges med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution/fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Kolistimetatnatrium "Accord" fås i 10 ml hætteglas med grå gummiprop og rød aftagelig aluminiumsforsegling.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas og 10 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ved bolusinjektion:

Hætteglassets indhold skal rekonstitueres med maksimalt 10 ml vand til injektionsvæsker eller 0,9 % natriumchloridopløsning.

Ved infusion:

Indholdet af det rekonstituerede hætteglas kan fortyndes, sædvanligvis med 50 ml 0,9 % natriumchloridopløsning.

Til intratekale og intracerebroventrikulære administrationsveje må volumen ikke overstige 1 ml (rekonstitueret koncentration 125.000 IE/ml).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Opløsningens udseende efter rekonstitution skal være en klar, farveløs til svagt gul opløsning, der er fri for synlige partikler.

Opløsningen er kun til engangsbrug, og ikke anvendt opløsning skal bortskaffes.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

66521

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. juni 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-