

13. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Kolistimetatnatrium "Noridem", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning 1 mill. IE**

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

33837

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Kolistimetatnatrium "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 1 million IE colistimethatnatrium.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver.

pH for 1 hætteglas colistimethatnatrium 1 million IE pulver i 10 ml: 6,5‑8,5

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Behandlingen skal ske under hensyntagen til de officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibakterielle midler.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

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

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

De følgende doseringsanbefalinger er baseret på begrænsede populationsfarmakokinetiske data hos kritisk syge patienter (se pkt. 4.4):

*Voksne og unge*

Vedligeholdelsesdosis på 9 millioner IE/dag fordelt på 2‑3 doser.

Hos kritisk syge patienter skal der administreres en startdosis på 9 millioner IE.

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

Modellering indikerer, at start- og vedligeholdelsesdoser på op til 12 millioner IE 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.

Startdosen er hensigtsmæssig til patienter med normal og nedsat nyrefunktion, herunder patienter, der er i nyreerstatningsbehandling.

Særlige populationer

*Ældre*

Det anses ikke for nødvendigt med dosisjustering hos ældre patienter med normal nyrefunktion.

*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.

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

Det anbefales, at den daglige dosis fordeles på to doser.

|  |  |
| --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min)** | **Daglig dosis** |
| < 50‑30 | 5,5‑7,5 millioner IE |
| < 30‑10 | 4,5‑5,5 millioner IE |
| < 10 | 3,5 millioner IE |

Hæmodialyse og kontinuerlig hæmo(dia)filtration

Colistin lader til at kunne dialyseres ved hjælp af konventionel hæmodialyse og kontinuerlig venovenøs hæmo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF). Der er yderst begrænsede data fra PK-studier fra et meget lille antal patienter i nyreerstatningsbehandling. Der kan ikke gives faste dosisanbefalinger. Følgerne regimer kan overvejes:

Hæmodialyse

Dage uden HD: 2,25 millioner IE/dag (2,2‑2,3 millioner IE/dag).

Dage med HD: 3 millioner IE/dag på hæmodialysedage, givet efter HD-sessionen.

Det anbefales, at den daglige dosis fordeles på to doser.

CVVHF/CVVHDF

Som hos patienter med normal nyrefunktion. Det anbefales, at den daglige dosis fordeles på tre doser.

*Nedsat leverfunktion*

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

*Pædiatrisk population*

De data, der understøtter dosisregimet hos pædiatriske patienter, er meget begrænsede. Der skal tages hensyn til nyrernes modenhed ved valg af dosis. Dosis skal baseres på fedtfri kropsvægt.

*Børn ≤ 40 kg*

75 000‑150 000 IE/kg/dag fordelt på 3 doser.

Hos børn med en kropsvægt over 40 kg skal det overvejes at anvende doseringsanbefalingerne til voksne.

Der er rapporteret om anvendelse af doser > 150 000 IE/kg/dag hos børn med cystisk fibrose.

Der foreligger ingen data vedrørende brugen eller størrelsen af en startdosis hos kritisk syge børn.

Der er ikke fastlagt dosisanbefalinger til børn med nedsat nyrefunktion.

*Intratekal og intracerebroventrikulær administration*

Baseret på begrænsede data, anbefales følgende dosis til voksne:

Intracerebroventrikulær administrationsvej

125 000 IE/dag

Intratekalt administrerede doser må ikke overstige de doser, der anbefales ved intracerebroventrikulær anvendelse.

Der kan ikke gives en specifik doseringsanbefaling hos børn ved intratekale og intracerebroventrikulære administrationsveje.

Administration

Intravenøs, intratekal eller intracerebroventrikulær anvendelse.

Kolistimetatnatrium "Noridem" administreres intravenøst som langsom infusion over 30‑60 minutter.

Patienter med en fuldt implantabel venøs adgangsanordning (TIVAD) kan tolerere en bolusinjektion på op til 2 millioner enheder i 10 ml givet over mindst 5 minutter (se pkt. 6.6).

Colistimethatnatrium undergår hydrolyse og omdannes til det aktive stof colistin i vandig opløsning. Ved klargøring af dosis, og særligt når der er behov for at kombinere flere hætteglas, skal rekonstitution af den nødvendige dosis udføres med streng aseptisk teknik.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**Dosisomregningstabel**

I EU må dosen af colistimethatnatrium (CMS) kun ordineres og administreres som IE. Produktets etiket angiver antallet af IE pr. hætteglas.

De forskellige betegnelser til angivelse af 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 vejledende, 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 |

\* Det aktive stofs nominelle styrke = 12 500 IE/mg

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for colistimethatnatrium, 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 tages hensyn til den resterende følsomhed hos patogenet/patogenerne, der behandles. Da der 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 foreligger begrænsede kliniske data vedrørende virkningen og sikkerheden af intravenøs colistimethatnatrium. De anbefalede doser i alle subpopulationerne er ligeledes baseret på begrænsede data (kliniske og farmakokinetiske/farmakodynamiske data). Der er især begrænsede sikkerhedsdata for anvendelsen af høje doser (> 6 millioner IE/dag) og brugen af en startdosis, samt anvendelsen hos 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.

Der er rapporteret om enkelte tilfælde af pseudo-Bartters syndrom hos børn og voksne ved intravenøs anvendelse af colistimethatnatrium. Overvågning af serumelektrolytter skal iværksættes ved formodede tilfælde, og der skal indledes passende behandling bør indledes. Normalisering af elektrolytubalancen kan dog muligvis ikke opnås uden seponering af colistimethatnatrium.

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 en øget risiko for nefrotoksicitet relateret til colistin (se pkt. 4.5 og 4.8). I en række studier er nefrotoksicitet blevet forbundet med kumulativ dosis og behandlingsvarighed. Fordelen ved en lang behandlingsvarighed skal afvejes mod den potentielt øgede risiko for renal toksicitet.

Der skal 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 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 rapporteret, at høje serumkoncentrationer af colistimethatnatrium, f.eks. i forbindelse med overdosering eller manglende dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, har medført neurotoksiske virkninger, såsom paræstesi i ansigtet, kraftnedsættelse i muskler,vertigo, sløret tale, vasomotorisk ustabilitet, synsforstyrrelser, konfusion, psykose og apnø. Patienterne bør 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 bør derfor anvendes med den største forsigtighed hos patienter med myasthenia gravis og kun, hvis det er strengt nødvendigt.

Der er rapporteret om respirationsstop efter intramuskulær administration af colistimethatnatrium. Nedsat nyrefunktion øger risikoen for apnø og neuromuskulær blokade efter administration af colistimethatnatrium.

Colistimethatnatrium bør anvendes med den største forsigtighed hos patienter med porfyri.

Der er rapporteret om antibiotika-associeret colitis og pseudomembranøs colitis i forbindelse med næsten alle antibakterielle midler og kan forekomme med colistimethatnatrium. Sværhedsgraden kan variere 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 af behandlingen og administration af et specifikt lægemiddel til behandling af *Clostridium difficile* skal overvejes. Der må ikke gives lægemidler, der hæmmer peristaltikken.

Intravenøs colistimethatnatrium krydser ikke blod-hjerne-barrieren i et klinisk relevant omfang. Intratekal eller intracerebroventrikulær 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).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium 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.

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

Der er ikke udført interaktionsstudier *in vivo*. Mekanismen bag omdannelse af colistimethatnatrium til det aktive stof colistin er ikke klarlagt. Mekanismen bag colistinclearance, 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 med humane hepatocytter.

Potentialet for lægemiddelinteraktioner skal tages i betragtning, når colistimethat 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).

Samtidig behandling med colistimethatnatrium og andre potentielt neurotoksiske og/eller nefrotoksiske lægemidler skal undgås. Disse inkluderer aminoglykosider, 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**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af colistimethatnatrium til gravide kvinder. Enkeltdosisstudier ved human graviditet viser, at colistimethatnatrium passerer placentabarrieren, og der er derfor risiko for fostertoksicitet, hvis der administreres gentagne doser under graviditet. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår colistimethatnatriums virkning på reproduktion og udvikling *(se pkt. 5.3, Non-kliniske sikkerhedsdata)*. Colistimethatnatrium bør kun anvendes under graviditet, hvis fordelene for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Colistimethatnatrium udskilles i human mælk, hvorfor amning frarådes.

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 opstå neurotoksicitet med mulighed for svimmelhed, forvirring eller synsforstyrrelser. Patienterne skal advares mod at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis disse virkninger opstår.

**4.8 Bivirkninger**

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

Der er rapporteret om neurologiske hændelser hos op til 27 % af patienter med cystisk fibrose. Disse er generelt milde og forsvinder under eller kort tid efter behandlingen.

Neurotoksicitet kan være forbundet med overdosering, manglende reduktion af dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion og samtidig brug af enten curariforme lægemidler eller andre lægemidler med lignende neurologiske virkninger. En reduktion af dosis kan afhjælpe symptomerne. Virkningerne kan omfatte apnø, forbigående sensoriske forstyrrelser (såsom paræstesi i ansigtet og vertigo) og i sjældne tilfælde vasomotorisk ustabilitet, sløret tale, synsforstyrrelser, konfusion eller psykose.

Der er rapporteret om pseudo-Bartters syndrom efter intravenøs administration af colistimethatnatrium med ukendt hyppighed (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om bivirkninger relateret til nyrefunktionen, typisk efter brug af højere doser end anbefalet hos patienter med normal nyrefunktion, eller efter manglende reduktion af dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion eller ved samtidig brug af andre nefrotoksiske lægemidler. Disse virkninger er sædvanligvis reversible efter seponering af behandlingen.

Hos patienter med cystisk fibrose, der behandles inden for de anbefalede dosisgrænser, synes nefrotoksicitet at være sjælden (mindre end 1 %). Blandt alvorligt syge hospitalsindlagte ikke-CF-patienter er der rapporteret om tegn på nefrotoksicitet hos ca. 20 % af patienterne.

Der er rapporteret om hypersensitivitetsreaktioner, herunder hududslæt og lægemiddelinduceret feber. Hvis sådanne reaktioner optræder, skal behandlingen seponeres.

Der kan opstå lokal irritation på injektionsstedet.

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**

Overdosering kan forårsage neuromuskulær blokade, som kan føre til kraftnedsættelse i muskler, apnø og muligt respirationsstop. Overdosering kan endvidere forårsage akut nyresvigt, som viser sig ved nedsat diurese og forhøjede serumkoncentrationer af urinkvælstof og kreatinin.

Der findes ingen specifik antidot. Håndteres med understøttende behandling. Det kan forsøges at øge eliminationshastigheden af colistin, f.eks. ved hjælp af mannitoldiurese, forlænget 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 antibakterielle midler, polymyxiner, ATC-kode: J01XB01

Virkningsmekanisme

Colistin er et antibakterielt middel og et cyklisk polypeptid, der tilhører gruppen af polymyxiner. Polymyxiner virker ved at beskadige cellemembranen, og de resulterende fysiologiske virkninger er letale 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 lipopolysaccharidet, der bliver substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose. Hos naturligt resistente gramnegative bakterier, såsom *Proteus mirabilis* og *Burkholderia* *cepacia*, bliver lipidphosphat fuldstændigt substitueret med ethanolamin eller aminoarabinose.

Der forventes krydsresistens mellem colistin (polymyxin E) og polymyxin B. Idet polymyxinernes virkningsmekanisme er forskellig fra andre antibakterielle midler, forventes det ikke, at resistens over for colistin og polymyxin alene på grund af ovennævnte mekanisme vil føre til resistens over for andre lægemiddelklasser.

Forhold mellem farmakokinetik/farmakodynamik

Det er blevet 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* spp.b | (≤ 2 mg/l) | (> 2 mg/l) |
| *Enterobacterales* b | (≤ 2 mg/l) | (> 2 mg/l) |
| *Pseudomonas* spp.b | (≤ 4 mg/l) | (> 4 mg/l) |

a Grænseværdierne gælder for en dosis på 4,5 millioner IE x 2. En startdosis (9 millioner IE) kan være nødvendig.

b MIC-bestemmelse for colistin skal foretages med bouillon-mikrofortynding. Der skal udføres kvalitetskontrol med både en modtagelig kvalitetskontrol-stamme (*E. coli* ATCC 25922 eller *P. aeruginosa* ATCC 27853) og den colistinresistente *E. coli* NCTC 13846 (*mcr‑1*‑positiv)

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, hvis den lokale forekomst af resistens er så stor, at der kan sættes spørgsmålstegn ved midlets anvendelighed, i det mindste, ved visse typer infektioner.

**Alment følsomme arter**

*Acinetobacter baumannii*

*Haemophilus influenzae*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Klebsiella* spp.

**Arter, for hvilke erhvervet resistens kan være et problem**

*Stenotrophomonas maltophilia*

*Achromobacter xylosoxidans (tidligere Alcaligenes xylosoxidans)*

**Inhærente, resistente organismer**

*Burkholderia cepacia* og beslægtede arter

*Proteus*-arter

*Providencia*-arter

*Serratia*-arter

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De farmakokinetiske oplysninger for colistimethatnatrium (CMS) og colistin er begrænsede. Der er tegn på, at farmakokinetikken hos kritisk syge patienter er forskellig fra farmakokinetikken hos patienter med mindre alvorlig 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. Peak-plasmakoncentrationen af colistin indtræder med en forsinkelse på op til 7 timer efter administration af colistimethatnatrium hos kritisk syge patienter.

Absorptionen fra mave-tarm-kanalen optræder ikke i nogen væsentlig udstrækning hos normale personer.

Fordeling

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

Både CMS og colistin har lineær farmakokinetik inden for det klinisk relevante dosisområde.

Elimination

Det estimeres, at ca. 30 % af colistimethatnatrium omdannes til colistin hos raske personer. Dets clearance er afhængig af kreatininclearance, og i takt med at nyrefunktion nedsættes, omdannes en større del af CMS til colistin. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan graden af omdannelse være helt op til 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 undergår omfattende renal tubulær reabsorption og elimineres enten ikke-renalt eller via renal metabolisme med potentiale for renal akkumulering. Colistinclearance reduceres ved nedsat nyrefunktion, muligvis pga. øget omdannelse af CMS.

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

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Data for potentiel genotoksicitet er begrænsede, og der forligger ingen karcinogenicitets­data for colistimethatnatrium. Det er dokumenteret, at colistimethatnatrium inducerer kromosomafvigelser i humane lymfocytter *in vitro*. Denne virkning kan være forbundet til en reduktion i det mitotiske indeks, som også blev observeret.

Reproduktionstoksicitetsstudier hos rotter og mus viste ingen potentiel teratogenicitet. Colistimethatnatrium administreret intramuskulært under organogenesen hos kaniner ved 4,15 mg/kg og 9,3 mg/kg resulterede imidlertid 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. Derudover sås der øget resorption ved 9,3 mg/kg.

Der foreligger ingen andre non‑kliniske sikkerhedsdata af relevans for den ordinerende læge ud over sikkerhedsdataene opnået fra patienteksponering, som allerede er anført i andre afsnit af produktresuméet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Ingen.

**6.2 Uforligeligheder**

Blandinger af infusions- og injektionsopløsninger, der indeholder colistimethatnatrium skal undgås.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Rekonstitueret/fortyndet opløsning:

Hydrolysen af colistimethat øges betydeligt, når det rekonstitueres og fortyndes 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 brugsstabilitet af rekonstitueret opløsning i det oprindelige hætteglas med en koncentration på ≥ 80 000 IE/ml påvist for 1 million IE i 3 timer ved 2‑8 °C, når det opløses i 10 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion eller vand til injektionsvæsker.

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal præparatet anvendes med det samme, medmindre metoden til åbning/rekonstitution/fortynding udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering.

Hvis opløsningen ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser brugerens eget ansvar.

Infusionsvæsker, som er blevet fortyndet ud over det oprindelige hætteglasvolumen og/eller med en koncentration < 80 000 IE/ml, skal anvendes med det samme.

Ved opløsninger til intratekal og intracerebroventrikulær administration skal det rekonstituerede lægemiddel anvendes med det samme.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3*.*

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Type I-hætteglas af klart glas med kapacitet til > 10 ml, der er lukket med 20 mm type I-brombutylgummipropper og forseglet med 20 mm hvide flip-top-hætter af plast og aluminiumsskiver.

Pakningsstørrelser: 1, 10 og 30 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Anvisninger vedrørende klargøring af opløsning til injektion/infusion

*Til bolusinjektion:*

Rekonstituer indholdet af hætteglasset med højst 10 ml vand til injektionsvæsker eller natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion.

*Til infusion:*

Indholdet af det rekonstituerede hætteglas kan fortyndes, sædvanligvis med 50 ml natriumchloridopløsning 9 mg/ml (0,9 %) til injektion.

Til intratekale og intracerebroventrikulære administrationsveje må den administrerede volumen ikke overstige 1 ml (rekonstitueret koncentration 125 000 IE/ml).

Efter rekonstitution skal opløsningen fremstå klar og farveløs eller ikke mere intensivt farvet end en Y6-opløsning uden synlige partikler.

Opløsningerne er kun til engangsbrug, og eventuelle rester af opløsningen skal kasseres.

Lægemidlet skal inspiceres visuelt før brug (også efter fortynding). Der må kun anvendes klare opløsninger, der er fri for partikler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Limited

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

10 65 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

71181

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

13. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-