

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kolistimetatnatrium Accord 1 miljon IE pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 miljon internationella enheter (IE), vilket motsvarar cirka 80 mg kolistimetatnatrium.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Vitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kolistimetatnatrium Accord är avsett för vuxna och barn, inklusive nyfödda, för behandling av allvarliga infektioner som orsakats av vissa aeroba gramnegativa patogener hos patienter med begränsade behandlingsalternativ (se avsnitt 4.2, 4.4, 4.8 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibakteriella medel.

4.2 Dosering och administreringsätt

Den dos och behandlingstid som väljs bör beakta svårighetsgrad och typ av infektion, samt det kliniska svaret. Terapeutiska riktlinjer ska följas.

Dosen uttrycks i internationella enheter (IE) av kolistimetatnatrium (CMS). En omvandlingsstabell från CMS i IE till mg CMS, samt mg kolistinbas (CBA), finns i slutet av detta avsnitt.

Dosering

Följande dosrekommendation är baserade på begränsade farmakokinetiska data hos svårt sjuka patienter (se avsnitt 4.4).

Vuxna och ungdomar

Underhållsdos 9 miljoner IE/dag delas i 2–3 doser.

Hos allvarligt sjuka patienter bör en laddningsdos på 9 miljoner IE administreras. Det lämpligaste tidsintervallet för den första underhållsdosen har inte fastställts.

Modellering tyder på att laddningsdoser och underhållsdoser på upp till 12 miljoner IE kan vara nödvändiga i vissa fall för patienter med god njurfunktion. Den klinisk erfarenheten av sådana doser är dock mycket begränsad och säkerheten har inte fastställts.

Laddningsdosen gäller för patienter med normal och nedsatt njurfunktion, inklusive patienter under njurersättningsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar vid nedsatt njurfunktion är nödvändiga, men farmakokinetiska data för patienter med nedsatt njurfunktion är mycket begränsade.

Följande dosjusteringar föreslås som vägledning.

Dosreduktion rekommenderas för patienter med kreatininclearance < 50 ml/min:

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

Kreatininclearance (ml/min)	Daglig dos
< 50–30	5,5–7,5 MIE
<30–10	4,5–5,5 MIE
<10	3,5 MIE

MIE = Miljoner IE

Hemodialys och kontinuerlig hemo(dia)filtration

Kolistin tycks vara dialyserbart genom konventionell hemodialys och kontinuerlig veno-venös hemo(dia)filtration (CVVHF, CVVHDF). Det finns mycket begränsade data från farmakokinetiska populationsstudier från ett mycket litet antal patienter under njurersättningsbehandling. Någon bestämd dosrekommendation kan inte göras. Följande regimer skulle kunna övervägas.

Hemodialys

Dagar utan HD: 2,25 MIE/dag (2,2–2,3 MIE/dag).

Dagar med HD: 3 MIE/dag på hemodialysdagar, som ska ges efter hemodialyssessionen.

Dosering två gånger dagligen rekommenderas.

CVVHF/CVVHDF

Som hos patienter med normal njurfunktion. Dosering tre gånger dagligen rekommenderas.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data från patienter med nedsatt leverfunktion. Försiktighet rekommenderas vid administrering av kolistimetatnatrium hos dessa patienter.

Äldre

Inga dosjusteringar hos äldre patienter med normal njurfunktion anses nödvändig.

Pediatrisk population

Data som stöder doseringen för barn är mycket begränsade. Njurmognad bör beaktas vid val av dos. Dosen ska baseras på fettfri ("lean") kroppsvikt.

Barn ≤ 40 kg

75 000–150 000 IE/kg/dag, uppdelat på tre doser.

För barn med en kroppsvikt över 40 kg bör användning av doseringsrekommendationen för vuxna övervägas.

Användning av doser >150 000 IE/kg/dag har rapporterats hos barn med cystisk fibros.

Det finns inga data från användning eller omfattningen av en laddningsdos hos svårt sjuka barn.

Inga dosrekommendationer har fastställts för barn med nedsatt njurfunktion.

Intratekal och intracerebroventrikulär administrering

Följande dos som är baserad på begränsade data rekommenderas för vuxna:

Intracerebroventrikulär väg

125 000 IE/dag

Intratekalt administrerade doser bör inte överstiga de doser som rekommenderas för intracerebroventrikulär användning.

Det finns ingen särskild doseringsrekommendation till barn vid intratekal och intracerebroventrikulär administreringsväg.

Administreringsätt

Kolistimetatnatrium Accord administreras intravenös som en långsam infusion under 30–60 minuter. Patienter med en helt implanterad venkateter (TIVAD) kan tolerera en bolusinjektion på upp till 2 miljoner enheter i 10 ml som ges under minst 5 minuter (se avsnitt 6).

Kolistimetatnatrium undergår hydrolys till den aktiva substansen kolistin i vattenlösning. Vid dosberedning, och särskilt när det krävs en kombination av flera injektionsflaskor, måste beredningen av den nödvändiga dosen utföras med strikt aseptisk teknik (se avsnitt 6.6).

Dosomvandlingsstabell:

Inom EU får dosen av kolistimetatnatrium (CMS) endast förskrivas och administreras i IE. Produktetiketten anger antalet IE per injektionsflaska.

Förvirring och medicineringsfel har inträffat på grund av de olika uttrycken för dos i form av styrka. Dosering uttrycks i USA och andra delar av världen i milligram kolistinbasaktivitet (mg CBA).

Följande omvandlingstabell är endast för information och värdena ska betraktas som nominella och ungefärliga.

CMS-omvandlingsstabell

Styrka		≈ 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

*Nominell styrka i läkemedelssubstansens = 12 500 IE/mg

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen kolistimetatnatrium eller andra polymyxiner.

4.4 Varningar och försiktighet

Överväg att kombinera intravenöst kolistimetatnatrium med ett annat antibakteriellt medel när så är möjligt, med hänsyn taget till resistensmönstret hos bakterierna under pågående behandling. Eftersom en utveckling av resistens mot intravenös kolistin har rapporterats, framför allt vid monoterapi, bör en kombination med andra antibakteriella medel också övervägas för att undvika resistens.

Det finns begränsade kliniska data om effekten av och säkerheten hos intravenöst kolistimetatnatrium. De rekommenderade doserna i alla subpopulationer är också baserade på begränsade data (kliniska och farmakokinetiska/farmakodynamiska data). Framför allt finns det begränsade säkerhetsdata för användning av höga doser (> 6 MIE/dag) och användningen av en laddningsdos, samt för särskilda populationer (patienter med nedsatt njurfunktion och den pediatrika populationen). Kolistimetatnatrium bör endast användas när andra, mer vanliga förskrivna antibiotika inte är effektiva eller lämpliga.

Njurfunktionen bör övervakas i början av behandlingen samt regelbundet under behandlingen hos alla patienter. Dosen av kolistimetatnatrium bör justeras enligt kreatininclearance (se avsnitt 4.2). Patienter som är hypovolemiska eller som får andra potentiellt nefrotoxiska läkemedel löper ökad risk för nefrotoxicitet från kolistin (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Nefrotoxicitet har i vissa studier rapporterats ha ett samband med kumulativ dos och behandlingstid. Fördelen med förlängd behandlingstid bör vägas mot den potentiellt ökade risken för njurtoxicitet.

Pediatrisk population

Försiktighet ska iakttas vid administrering av kolistimetatnatrium till spädbarn < 1 år, eftersom njurfunktionen inte är helt mogen i denna åldersgrupp. Vidare är effekten av omogen njur- och metabolisk funktion på omvandling av kolistimetatnatrium till kolistin inte känd.

I händelse av en allergisk reaktion måste behandlingen med kolistimetatnatrium avbrytas och lämpliga åtgärder genomföras.

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium, som kan associeras med överdosering eller misslyckad dosreduktion hos patienter med nedsatt njurfunktion, har rapporterats leda till neurotoxiska effekter såsom ansiktsparestesier, muskelsvaghet, vertigo, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné. Följ upp med kontroll av perioral parestesi och parestesier i extremiteterna, eftersom dessa är tecken på överdosering (se avsnitt 4.9).

Kolistimetatnatrium är känt för att minska den presynaptiska frisättningen av acetylkolin i den neuromuskulära förbindelsen och ska ges försiktigt till patienter med myasthenia gravis, endast om det är absolut nödvändigt.

Andningsstillestånd har rapporterats efter intramuskulär administrering av kolistimetatnatrium. Nedsatt njurfunktion ökar risken för apné och neuromuskulär blockad efter administrering av kolistimetatnatrium.

Kolistimetatnatrium bör användas med ytterst försiktighet hos patienter med porfyri.

Antibiotikarelaterad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med nästan alla antibakteriella medel och kan förekomma med kolistimetatnatrium. Svårighetsgraden kan variera från milda till livshotande. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré under eller efter användningen av kolistimetatnatrium (se avsnitt 4.8). Utsättande av behandling och administrering av specifik behandling mot *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken bör inte ges.

Ett fåtal fall av Pseudo-Bartters syndrom har rapporterats hos barn och vuxna vid intravenös användning av kolistimetatnatrium. Övervakning av elektrolyter i serum ska påbörjas vid misstänkta fall och lämplig behandling ska sättas in. Dock kan normalisering av elektrolytbalansen kanske inte uppnås utan att behandlingen med kolistimetatnatrium sätts ut.

Intravenöst kolistimetatnatrium passerar inte blod hjärnbarriären i någon kliniskt relevant utsträckning. Användningen av intratekal eller intracerebroventrikulär administrering av kolistimetatnatrium vid behandling mot meningit har inte undersökts systematiskt i kliniska prövningar, utan stöds endast av fallrapporter. Data som stöder doseringen är mycket begränsade. De vanligaste observerade biverkningarna av CMS-administrering var aseptisk meningit (se avsnitt 4.8).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är i stort sett "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av intravenöst kolistimetatnatrium och andra läkemedel som är potentiellt nefrotoxiska eller neurotoxiska bör ske med stor försiktighet. Kombinerad administrering med läkemedel som medför njurtoxicitet ökar risken för nefrotoxicitet. Om en sådan kombination är nödvändig måste övervakningen av njurfunktionen förstärkas. Sådana läkemedel representeras främst av jodkontrastmedel, aminoglykosidantibiotika såsom gentamicin, amikacin, netilmicin och tobramycin, organ-platinasammansättningar, högdosmetotrexat samt antivirala läkemedel (t.ex. ”ciklovirer”, foscarnet), pentamidin, ciklosporin eller takrolimus.

Det kan finnas ökad risk för nefrotoxicitet om det ges samtidigt med cefalosporinantibiotika.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning med andra formuleringar av kolistimetatnatrium eftersom det finns lite erfarenhet och det finns en risk för ackumulerad toxicitet.

Inga interaktionsstudier *in vivo* har utförts. Konverteringsmekanismen av kolistimetatnatrium till den aktiva substansen, kolistin, är inte karaktäriserad. Mekanismen för kolistinclearance, inklusive renal hantering, är även den okänd. Kolistimetatnatrium eller kolistin inducerade inte aktivitet av något P 450 (CYP)-enzym som testats (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 och 3A4/5) i *in vitro*-studier av humana hepatocyter.

Man bör vara medveten om risken för läkemedelsinteraktioner när kolistimetatnatrium administreras samtidigt med läkemedel som är kända för att hämma eller inducera läkemedelsmetaboliserande enzymer eller läkemedel som är kända för att vara substrat för renala bärarmekanismer (transportprotein).

På grund av kolistins effekter på frisättningen av acetylcholin ska icke-depolariserande muskelavslappnande läkemedel användas med försiktighet hos patienter som får kolistimetatnatrium, eftersom effekten kan bli förlängd (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med kolistimetatnatrium och makrolider som azitromycin och claritromycin eller fluorkinoliner som norfloxacin och ciprofloxacin ska ske med försiktighet hos patienter med myasthenia gravis (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Samtidig administrering av kolistimetat och orala antikoagulantia kan förstärka dess antikoagulerande effekter. Risken kan variera med den underliggande infektionen, patientens ålder och allmänna tillstånd så att kolistimetats bidrag till ökningen av INR (International Normalised Ratio) är svårt att bedöma. INR ska kontrolleras ofta under och strax efter samtidig administrering av kolistimetat och orala antikoagulantia.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av kolistimetatnatrium hos gravida kvinnor. Enkeldosstudier vid human graviditet visar att kolistimetatnatrium passerar placentabarriären och det kan finnas risk för fetal toxicitet om upprepade doser ges till gravida patienter. Djurstudier är otillräckliga när det gäller effekten av kolistimetatnatrium på reproduktion och utveckling (se avsnitt 5.3, Prekliniska säkerhetsuppgifter). Kolistimetatnatrium ska användas vid graviditet endast om nyttan för modern överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Kolistimetatnatrium utsöndras i bröstmjolk. Amning rekommenderas inte under behandlingen.

Fertilitet

Data om den eventuella effekten av kolistimetatnatrium på human fertilitet är inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Under parenteral behandling med kolistimetatnatrium kan neurotoxicitet inträffa med risk för yrsel, förvirring eller synstörningar. Patienter bör varnas för att köra eller använda maskiner om sådana effekter uppstår.

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen är nedsatt njurfunktion och i sällsynta fall njursvikt, vanligen efter användning av högre doser än rekommenderade till patienter med normal njurfunktion, eller underlåtelse att minska dosen hos patienter med nedsatt njurfunktion eller samtidig användning med andra nefrotoxiska antibiotika. Effekten är vanligtvis reversibel vid utsättande av behandlingen, men i sällsynta fall kan intervention (njurersättningsterapi) krävas.

Höga serumkoncentrationer av kolistimetatnatrium, som kan vara förknippade med överdosering eller utebliven dosminskning hos patienter med nedsatt njurfunktion, har rapporterats leda till neurotoxiska effekter såsom ansiktsparestesi, muskelsvaghet, svindel, sluddrigt tal, vasomotorisk instabilitet, synstörningar, förvirring, psykos och apné. Samtidig användning med antingen icke-depolariserande muskelavslappnande medel eller antibiotika med liknande neurotoxiska effekter kan också leda till neurotoxicitet. Dosreduktion av kolistimetatnatrium kan lindra symtomen.

Överkänslighetsreaktioner såsom hudutslag och angioödem har förekommit. I händelse av sådana reaktioner ska behandling med kolistimetatnatrium avbrytas.

Biverkningarna är uppdelade i tabellen nedan efter organsystemklass och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner som hudutslag och angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Neurotoxicitet såsom ansikts-, mun- och perioral parestesi, huvudvärk och muskelsvaghet
	Ingen känd frekvens	Yrsel Ataxi
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Pruritus
Njurar och urinvägar	Mycket vanliga	Nedsatt njurfunktion påvisad av förhöjt kreatinin och/eller urea i blodet och/eller minskat kreatininclearance via njurarna
	Sällsynta	Njursvikt
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Pseudo-Bartter syndrom*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ingen känd frekvens	Reaktion vid injektionsstället

* See avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka neuromuskulär blockad som kan leda till muskelsvaghet, apné och eventuellt andningsstopp. Överdoser kan också orsaka akut njursvikt, som kännetecknas av minskad urinutsöndring och ökade serumkoncentrationer av BUN och kreatinin.

Det finns inget specifikt motmedel, hantera genom stödjande behandling. Åtgärder för att öka elimineringsfrekvensen av kolistin, t.ex. mannitol-diures, förlängd hemodialys eller peritonealdialys kan prövas, men dess effektivitet är okänd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, övriga antibakteriella medel, polymyxiner, ATC-kod: J01XB01

Verkningsmekanism

Kolistin är ett cykliskt antibakteriellt polypeptidläkemedel som tillhör polymyxinerna och som verkar genom att förstöra cellmembranet. Resultatande fysiologiska effekter är dödliga för bakterier. Polymyxiner är selektiva för aeroba gramnegativa bakterier som har ett hydrofobt yttre membran.

Resistens

Resistent bakterier karakteriseras genom att modifiera fosfatgruppen lipopolysackarider, som ersätts med etanolamin eller aminoarabinos. Naturligt resistent gramnegativa bakterier som *Proteus mirabilis* och *Burkholderia cepacia* uppvisar fullständig substitution av sin lipidfosfat med etanolamin eller aminoarabinos.

Korsresistens mellan kolistin (polymyxin E) och polymyxin B förväntas. Eftersom verkningsmekanismen hos polymyxiner är annorlunda än den hos andra antibakteriella läkemedel skulle resistens mot kolistin och polymyxin genom enbart ovanstående mekanism inte förväntas leda till resistens mot andra läkemedelsklasser.

FK-/FD-relation

Polymyxiner har rapporterats ha en koncentrationsberoende bakteriedödande effekt på mottagliga bakterier. fAUC/MIC anses korrelera med klinisk effektivitet.

Brytpunkter vid känslighetstestning

MIC-kriterier (minsta hämmande koncentration) för resistensbestämning har fastställts av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) för kolistimetatnatrium och listas här: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov ska

expertråd sökas när den lokala prevalensen av resistens är sådan att medlets nytta vid åtminstone vissa typer av infektioner är tveksam.

Vanligtvis känsliga arter
<i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella</i> spp <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Arter hos vilka förvärvat resistens kan vara ett problem
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Achromobacter xylosoxidans</i> (f.d. <i>Alcaligenes xylosoxidans</i>)
Inneboende resistenta organismer
<i>Burkholderia cepacia</i> och relaterade arter. <i>Proteus</i> spp <i>Providencia</i> spp <i>Serratia</i> spp

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Informationen om farmakokinetiken hos kolistimetatnatrium (CMS) och kolistin är begränsad. Det finns indikationer på att farmakokinetiken hos kritiskt sjuka patienter skiljer sig från den hos patienter med mindre allvarlig fysiologisk nedsättning och den hos friska frivilliga försökspersoner. Följande data är baserade på studier som använder HPLC för att fastställa plasmakoncentrationerna av CMS/kolistin.

Efter infusion av kolistimetatnatrium konverteras den inaktiva pro-drogen till aktivt kolistin. De högsta plasmakoncentrationerna av kolistin har visats uppträda med en fördröjning på upp till 7 timmar efter administrering av kolistimetatnatrium till kritiskt sjuka patienter.

Distribution

Distributionsvolymen av kolistin hos friska försökspersoner är låg och motsvarar ungefär den extracellulära vätskan (ECF). Distributionsvolymen är relevant förstorad hos kritiskt sjuka patienter. Proteinbindningen är måttlig och minskar vid högre koncentrationer. I frånvaro av meningeal inflammation är penetrationen in i cerebrospinalvätska (CSF) minimal, men ökar i närvaro av meningeal inflammation.

Både CMS och kolistin uppvisar linjär farmakokinetik inom det kliniskt relevanta dosintervallet.

Eliminering

Det uppskattas att cirka 30 % av kolistimetatnatrium konverteras till kolistin hos friska försökspersoner. Dess clearance beror på kreatininclearance och när njurfunktionen försämras konverteras en större andel av CMS till kolistin. Hos patienter med mycket dålig njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan konverteringsgraden vara så hög som 60 % till 70 %. CMS elimineras i huvudsak av njurarna via glomerulär filtration. Hos friska försökspersoner utsöndras 60 % till 70 % av CMS oförändrat i urinen inom 24 timmar.

Elimineringen av aktivt kolistin är ofullständigt beskriven. Kolistin genomgår omfattande renal tubulär reabsorption och kan antingen rensas ut icke-renalt eller genomgå renal metabolism med potential för renal ackumulering. Kolistinclearance minskar vid nedsatt njurfunktion, eventuellt på grund av ökad konvertering av CMS.

Halveringstiden för kolistin hos friska försökspersoner och de med cystisk fibros rapporteras vara cirka 3 timmar respektive 4 timmar, med en total clearance på cirka 3 liter/timme. Hos kritiskt sjuka patienter har halveringstiden rapporterats vara förlängd till cirka 9-18 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Data om potentiell gentoxicitet är begränsade och karcinogenicitetsdata för kolistimetatnatrium saknas. Kolistimetatnatrium har visats inducera kromosomförändringar i humana lymfocyter in vitro. Denna effekt kan vara relaterad till en minskning av mitotiskt index, som också observerats.

Studier av reproduktionstoxicitet på råttor och möss tyder inte på teratogena egenskaper. Kolistimetatnatrium som gavs intramuskulärt under organogenes hos kaniner med 4,15 och 9,3 mg/kg ledde till talipes varus hos 2,6 respektive 2,9 % av fostren. Dessa doser är 0,5 och 1,2 gånger högre än den maximala dagliga dosen för människor. Dessutom inträffad ökad resorption vid 9,3 mg/kg.

Det finns inga andra prekliniska säkerhetsdata av relevans för förskrivaren utöver de säkerhetsdata som härletts från patientexponering och som redan ingår i andra avsnitt i denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Inga.

6.2 Inkompatibiliteter

Blandade infusioner och injektioner som involverar kolistimetatnatrium bör undvikas.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år.

Rekonstituerade lösningar:

Hydrolysen av kolistimetatnatrium är signifikant förhöjd när det bereds och späds under sin kritiska micellkoncentration på cirka 80 000 IE per ml. Lösningar under denna koncentration bör användas omedelbart.

För lösningar för bolusinjektion har kemisk och fysikalisk stabilitet hos rekonstituerad lösning i originalflaskan med en koncentration på $\geq 80\,000$ IE/ml påvisats i 24 timmar vid 2 till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart om inte metoden för öppnande/beredning/spädning utesluter risken för mikrobiell kontamination. Om den inte används omedelbart är dess förvaringstider och -tillstånd vid användning användarens ansvar.

Lösningar för infusion som har späts utöver den ursprungliga injektionsflaskans volym och/eller med en koncentration $< 80\,000$ IE/ml bör användas omedelbart.

För lösningar för intratekal eller intracerebroventrikulär administrering bör den rekonstituerade produkten användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inte särskilda förvaringsförhållanden.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kolistimetatnatrium 1 miljon internationella enheter (IE), pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

Kolistimetatnatrium Accord är tillgänglig i en 10 ml injektionsflaska av glas typ I med grå bromobutyl gummiprop och röd avsnäppbar aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska och 10 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För bolusinjektion:

Bered innehållet i injektionsflaskan med högst 10 ml vatten för injektionsvätskor eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

För infusion:

Innehållet i den rekonstituerade injektionsflaskan kan spädas, vanligtvis med 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning.

När intratekalt eller intracerebroventrikulärt administreringssätt används får den administrerade volymen inte överstiga 1 ml (rekonstituerad koncentration 125 000 IE/ml).

Eventuell oanvänd läkemedelsprodukt eller avfallsmaterial ska kasseras i enlighet med lokala krav.

Lösningens utseende efter rekonstitution ska vara en klar, färglös till blekgul lösning utan synliga partiklar. Beredningen är klar på mindre än 3 minuter.

Lösningarna är endast avsedda för engångsbruk och eventuell överbliven lösning ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Innehavare av godkännande för försäljning:

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62380

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-06-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-11-24